

ICO-ICS

PRAXI

per al tractament mèdic i amb irradiació
de càncer colorectal

v4: Juny 2020



1. TRACTAMENT MÈDIC I AMB IRRADIACIÓ DEL CÀNCER COLORECTAL

1.1. Títol

Guia clínica per al tractament mèdic i amb irradiació de càncer colorectal.

1.2. Justificació i objectius

En l'actualitat s'estan produint canvis importants en el món de l'tractament oncològic amb la introducció de nous fàrmacs i noves dianes terapèutiques, de manera que hem d'assegurar la millor utilització dels recursos disponibles sobre la base de la màxima evidència possible. El gran repte actual és l'avaluació d'aquestes noves estratègies terapèutiques i tecnològiques amb criteris d'eficiència i amb un esforç continuat d'avaluació dels resultats.

En aquest escenari, és clau aconseguir un lideratge clínic potent mitjançant un model basat en el consens professional i la capacitat de col·laboració entre diferents centres. Les guies de pràctica clínica (GPC) són un instrument fonamental per oferir una atenció basada en l'evidència i que ens ajudi a mantenir l'equitat terapèutica entre els pacients. Per tant, el desenvolupament, la implantació i l'avaluació de resultats de les GPC es consideren eines idònies per a la pràctica de l'atenció basada en l'evidència. A més, les GPC constitueixen un element fonamental per a una discussió terapèutica amb el pacient que permeti arribar a una presa de decisions compartida. En el nostre àmbit les denominarem ICO-ICSPraxi.

- Desenvolupar, difondre, implementar i avaluar els resultats de la ICO-ICSPraxi de càncer colorectal.
- Disminuir la variabilitat terapèutica entre els pacients tractats als diferents centres d'aquestes institucions.
- Implementar els resultats de la terapèutica en els pacients amb càncer colorectal tractats d'acord amb les recomanacions d'aquesta guia.

1.3. Descripció de l'entitat clínica objecte de la GPC

El càncer de còlon i recte (CCR) és el més freqüent a Catalunya segons dades del Pla director d'oncologia estimades per a 2017. La incidència del CCR és superior en homes, amb un increment anual de l'1,3% en els homes i el 0,5% en les dones des de 1994.¹ A Espanya, segons l'informe de la SEOM, que recull dades de la REDECAN, posiciona el CCR com un dels més freqüents i probables de diagnosticar el 2019, amb 44.937 nous casos.² Segons les dades dels registres de GLOBOCAN 2018, el CCR és el segon càncer amb més incidència a Europa. La incidència distribuïda per sexes és del 16,7% en homes i del 13,3% en dones.³

El CCR afecta principalment els països desenvolupats, amb gairebé un 60% dels casos totals. Europa registra les taxes més altes, tant pel que fa a incidència com a mortalitat. Més del 70% dels casos de CCR són esporàdics i estan relacionats amb l'estil de vida, de manera que una alimentació pobra en

fruita i verdura, una ingesta excessiva de carn vermella, greixos saturats i alcohol, fer una vida sedentària, patir obesitat i fumar es consideren factors de risc. A partir dels 50 anys d'edat, el CCR és molt més freqüent i la incidència d'aquesta patologia augmenta de manera exponencial amb l'edat.⁴ Tot i que la supervivència relativa dels pacients amb càncer s'ha duplicat els últims 40 anys, en països com el Regne Unit la incidència ha augmentat paral·lelament. No obstant això, des dels anys noranta, la supervivència relativa a cinc anys ha millorat en ambdós sexes, cosa que es pot explicar per un augment de la implantació del diagnòstic precoç, procediment que també n'ha fet augmentar la incidència.²

D'altra banda, la taxa de mortalitat crua estimada a Catalunya el 2017 és de 37,2 homes i 26,0 dones per cada 100.000 habitants. Des de 1994, la mortalitat ha disminuït l'1,2% en les dones, mentre que s'ha mantingut igual en els homes. Cal destacar que la mortalitat per CCR ha disminuït els últims 30 anys gràcies a la implementació de millores terapèutiques així com a l'establiment de programes de diagnòstic precoç.⁵ Si revisem les dades d'Espanya, el 2017 va ser la segona causa de mort considerant ambdós sexes.² Segons dades de l'EUROCORE-5, la supervivència global a Europa entre els anys 1999 i 2007⁶ es troba al voltant del 50%, molt similar a la del període 1995-2002 estudiat anteriorment. Per grups d'edat, la supervivència global disminueix a partir dels 50 anys. A escala mundial, el 2018 era una de les principals causes de mort, amb una taxa de mortalitat estandarditzada per edat del 8,9% per 10.000 habitants, precedida pels càncers de pulmó i mama.⁷

1.4. Identificació de la població d'estudi

Pacients adults diagnosticats de càncer colorectal.

1.5. Equip de desenvolupament de la guia

Integrants del grup

Miguel Ángel Berenguer Francés. Oncòleg de Radioteràpia. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO l'Hospitalet.

Eugeni Canals Subirats. Oncòleg de Radioteràpia. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO Girona.

Jaume Capdevila Castillón. Oncòleg mèdic. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Vall d'Hebron i Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Mònica Caro Gallarín. Oncòloga de Radioteràpia. Servei d'Oncologia Radioteràpica. ICO Badalona.

Maria Josep Carreras Soler. Farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Elena Élez Fernández. Oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Vall d'Hebron i Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Ariadna García Rodríguez. Infermera. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Vall d'Hebron i Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Silvia Guerra Prió. Farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. ICO Girona.

Xavier Hernández Yagüe. Oncòleg mèdic. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO Girona.

Raquel Legido Díaz. Infermera. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO l'Hospitalet.

Clara Lezcano Rubio. Farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. ICO Badalona.

Ferran Losa Gaspà. Oncòleg mèdic. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO l'Hospitalet (Duran i Reynals-Moisès Broggi).

Irene Mangues Bafalluy. Farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

José Luís Manzano Mozo. Oncòleg mèdic. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO Badalona.

Moisés J. Mira Flores. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

Begoña Navalpotro Yagüe. Oncòloga de radioteràpia. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital Universitari Vall d'Hebron i Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Analía Emilce Ramos. Endocrinòloga. Unitat de Suport Nutricional. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

Antonieta Salud Salvia. Oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

José Manuel Sánchez-Migallón Montull. Dietista nutricionista. Unitat de Dietètica i Nutrició. ICO Badalona.

Cristina Santos Vivas. Oncòloga mèdica. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO l'Hospitalet.

Coordinació: Consuelo Jordán de Luna. Farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. ICO l'Hospitalet.

Revisors externs:

Jorge Aparicio Urtasun. Oncòleg mèdic. Servei d'Oncologia Mèdica. HUYP La Fe. València

Josep Balart Serra. Oncòleg radioteràpic. Servei d'Oncologia Radioteràpica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Col·laboradors

Grup de nutrició: Lorena Arribas Hortigüela, dietista nutricionista. Unitat Funcional de Nutrició Clínica. ICO l'Hospitalet. Rosa Burgos, endocrinòloga. Unitat de Suport Nutricional. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. Cristina Domínguez. Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida. Dra. Sílvia Mauri Roca, endocrinòloga. Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona. Inmaculada Peiró Martínez, endocrinòloga. Unitat Funcional de Nutrició. ICO l'Hospitalet. Neus Salleras Compte, dietista nutricionista. Servei d'Endocrinologia i Nutrició. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona. Hego Seguro Gurrutxaga, dietista nutricionista. Unitat de Suport Nutricional. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Grup de diagnòstic per la imatge: David Armario. Radiòleg. Hospital Universitari Vall d'Hebron. IDI Vall d'Hebron. Maria 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.

Farmacèutics: Lidia Carabias Ané, farmacèutica interna resident. Servei de Farmàcia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Marta Gilabert Sotoca, farmacèutica especialista d'àrea. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida. Jaume Romero del Castillo i Alba, estudiant de Farmàcia en pràctiques.

Pilar Fernandez López. Infermera. Servei d'Oncologia Mèdica. ICO l'Hospitalet.

Grup d'Atenció Farmacèutica de la Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica. Membres: 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 d'Igualada (Dr. Capdevila, Dr. Serrais), Institut d'Assistència Sanitària (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 Corporatiu (Dra. Clopés, Dra. Fontanals, Dra. Jordán, Dr. Soler), Pla director d'oncologia (Dr. Espinàs), Servei Català de la Salut (Dra. Campanera, Dra. Casas, Dr. Llop, Dr. Ortín, Dra. Palacios, Dr. Peláez, Dra. Prat, Dra. Rey, Dra. Roig). Dr. Josep Maria Borràs Andrés (Pla director d'oncologia).

Responsables de l'àrea d'evidència

Anna Clopés Estela. Adjunta a la Direcció General. Institut Català d'Oncologia.

Ramón Salazar Soler. Cap del Servei d'Oncologia Mèdica. ICO l'Hospitalet.

Josep Tabernero, cap del Servei d'Oncologia Mèdica. Hospital Universitari Vall d'Hebron i Institut d'Oncologia (VHIO). Barcelona.

Responsable de Direcció

Dra. Candela Calle Rodríguez. Direcció General. Institut Català d'Oncologia.

1.6. conflicte d'interès

Els autors han fet una declaració de conflicte d'interès.

No hi ha hagut finançament extern i els finançadors de l'ICO-ICS no han influït en les recomanacions emeses en aquesta guia.

1.7. Revisió de la literatura: fonts consultades

Fonts per localitzar altres 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 dades

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

Medline

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

1.8. Metodologia de revisió sistemàtica de l'evidència científica i gradació de l'evidència

En general, preferim distribuir els fonaments de les recomanacions en dues escales, una que descriu el nivell d'evidència i una altra sobre el grau de la recomanació.

1.9. Nivells d'evidència segons ESMO⁸

Nivell	Tipus d'evidència
I	Evidència de, com a mínim, un assaig clínic de qualitat metodològica aleatoritzat, controlat, de baix potencial de biaix o de metanàlisis d'assaigs clínics ben dissenyats sense heterogeneïtat.
II	Assaigs clínics aleatoritzats petits o grans, però de poca qualitat metodològica (potencialment esbiaixats) o metanàlisis d'aquest tipus d'assaigs o d'assaigs amb heterogeneïtat.
III	Estudis prospectius de cohorts.
IV	Estudis retrospectius de cohorts o estudis de casos control.
V	Estudis sense grup de control, informes de casos i opinions d'experts

1.10. Graus de recomanació segons ESMO

Grau	Origen de l'evidència
A	Nivell d'evidència alt per eficàcia amb un benefici clínic substancial. Altament recomanable.
B	Nivell d'evidència alt o moderat per eficàcia, però amb un benefici clínic limitat, generalment recomanat.
C	Evidència moderada respecte a baixa eficàcia o resultat final advers, generalment no es recomana.
D	Nivell d'evidència moderat (o evidència moderada) per falta d'eficàcia o resultat final advers. No s'ha de recomanar mai.
I	Nivell d'evidència alt (o evidència consistent) per falta d'eficàcia o resultat final advers. No s'ha de recomanar mai.

ÍNDEX

A. CÀNCER DE RECTE	9
a. Tractament neoadjuvant	9
b. Tractament adjuvant: indicacions RT, indicacions QT	13
c. Nous conceptes en tractament neoadjuvant.....	19
B. CÀNCER DE CÒLON	27
a. Estadis 0 i I.....	27
b. Estadi II.....	27
c. Estadi III.....	32
C. MALALTIA METASTÀTICA	44
a. Generalitats	44
b. Tractament	46
c. Malaltia irreseccable	57
D. TRACTAMENT LOCOREGIONAL PAL·LIATIU DEL CÀNCER DE RECTE	93
E. MALALTIA OLIGOMETASTÀTICA	95
F. SUPORT NUTRICIONAL EN PACIENTS AMB CÀNCER COLORECTAL	96
a. Cribratge de la desnutrició	97
b. Avaluació nutricional	97
c. Intervenció nutricional	97
G. CURES D'INFERMERIA ASSOCIADES AL CÀNCER COLORECTAL	99
a. Rol assistencial.....	99
b. Rol de gestió.....	100
c. Rol de formació, docència i recerca	100
Annex 1. Seguiments	102
Annex 2. Definició dels diferents esquemes de quimioteràpia citats a la guia	104
Annex 3. Escales oncogeriàtriques recomanades	106
Annex 4. Determinació de la DPYD	108
Annex 5. SBRT en malaltia oligometastàtica	109
Annex 6. Nutriscore	111
Annex 7. Infografia de cures de la pell en el pacient en tractament amb anti-EGFR	112
PROPOSTA D'INDICADORS PER AVALUAR EL SEGUIMENT DELS RESULTATS	113
PROFESSIONALS ALS QUALS VA DIRIGIDA LA GUIA	113
DATA D'EDICIÓ/ÚLTIMA ACTUALITZACIÓ	113
PREVISIÓ SOBRE ACTUALITZACIÓ DE LA GUIA	113
Bibliografia	114

A. CÀNCER DE RECTE

a. Tractament neoadjuvant

El maneig del càncer de recte és complex, principalment a causa de la necessitat d'integrar les diferents modalitats de tractament com la cirurgia, la radioteràpia (RT) i la quimioteràpia (QT), que requereixen en molts casos una estratègia terapèutica conjunta amb intenció curativa.

Al començament de la dècada dels setanta i vuitanta, la taxa de recaigudes locoregionals dins la pelvis era extremadament elevada, en alguns casos per damunt del 40%, cosa que va donar lloc a nombrosos estudis clínics a fi d'avaluar el paper de l'RT i la quimioteràpia adjuvant amb 5-fluorouracil (5FU) com a tractament complementari a la cirurgia, principalment en el càncer de recte estadis II i III.⁹ Des de llavors s'han introduït millores en el control local de la malaltia, tant pel que fa a la intervenció quirúrgica, amb la pràctica de l'excisió total del mesorecte (ETM), com al desenvolupament d'estratègies terapèutiques més eficaces per reduir tant la recurrència local com la disseminació a distància mitjançant la combinació de tractaments en forma neoadjuvant.¹⁰

L'objectiu del tractament neoadjuvant es basa en la millora de la supervivència lliure de malaltia (SLM) minimitzant la taxa de recidiva local alhora que s'obté un millor perfil de toxicitat.⁹

No obstant això, mentre que les taxes de recurrència local del càncer de recte s'han reduït al 5-6% amb el tractament trimodal,¹¹ les taxes de recaiguda a distància es mantenen altes, al voltant del 25%.¹² De fet, ara les metàstasis representen la principal causa de mort, per la qual cosa els nous enfocaments estan avaluant el paper de les QT sistèmiques en el context neoadjuvant per controlar la possible malaltia metastàtica i així reduir el ritme de recurrència a distància.^{9,13-15}

La radioteràpia preoperatòria és el tractament estàndard en el càncer de recte localment avançat. Es pot administrar seguint dues estratègies: SCRT (short course RT), que consisteix en l'administració de 25 Gy en 5 fraccions de 5 Gy (5 x 5) en dies consecutius¹⁶⁻²⁰ o bé l'LCRT (long course RT), que combina la quimioteràpia amb la radioteràpia en dosis de 50,4 Gy administrada en fraccionament convencional de 28 fraccions d'1,8 Gy.

El Polish Trial tenia com a objectiu principal demostrar que l'estratègia LCRT permetia cirurgies més conservadores i afavoria la preservació dels esfínters, però es va evidenciar que no hi havia diferències quant a preservació esfinteriana. El percentatge d'ypCRM + (marge radial postquirúrgic afectat) era superior en el grup SCRT, 13% versus 4%, però això no es traduïa en diferències en SG, en SLM ni en control local. La toxicitat aguda era superior en el grup LCRT, però la toxicitat tardana era equivalent.²¹ Una reanàlisi va estudiar l'evolució dels pacients segons l'estratègia terapèutica, però no va mostrar diferències significatives en recurrència ni supervivència.²²

El Trans Tasman Radiation Oncology Group va portar a terme un estudi aleatoritzat amb 326 pacients afectats de neoplàsia de recte situada dins dels 12 cm des del marge anal i valorada amb ECO o RM com cT3. L'objectiu de l'estudi era demostrar que el tractament LCRT protegia més de la recurrència local que l'SCRT. El *downstaging* patològic va ser superior en el grup LCRT, 45% versus 28% $p = 0,002$, i també va ser superior el percentatge de respostes patològiques completes: 15% versus 1%. No obstant això, no es van evidenciar diferències en SG, en SLM ni en toxicitat tardana grau 3-4.²³ Rutten H, en una reanàlisi del Dutch Trial focalitzada en l'evolució dels pacients de més de 70 anys, va evidenciar que l'estratègia SCRT seguida de cirurgia immediata no només no augmentava la supervivència dels pacients d'aquest grup d'edat avançada, sinó que contribuïa a augmentar la mortalitat no deguda al càncer específica.²⁴

Per aquest motiu, diferir la cirurgia pot ser una bona opció. L'estudi Stockholm III Trial investiga l'impacte de retardar la cirurgia després del tractament RTpre. No ha evidenciat diferències pel que fa a complicacions postoperatòries entre els tres grups: 46,6%, 40% i 32%, respectivament ($p = 0,164$). Això no obstant, cal destacar que els pacients tractats amb SCRT i cirurgia diferida 11-17 dies presentaven més toxicitat que la resta de pacients ($p = 0,036$).²⁵

En una reanàlisi publicada aquest any amb una mitjana de seguiment de 5,7 anys s'ha valorat la resposta i s'ha evidenciat que la pCR del grup SCRT-delay era del 10,4% i la de l'LCRT-delay (25 x 2) sense QT concomitant del 2,2%.²⁶

L'any 2016, Bujko *et al.* va publicar un estudi aleatoritzat fase 3 en què va modificar l'SCRT i va incorporar un interval de 6 setmanes a la cirurgia amb l'administració de 3 cicles de QT tipus FOLFOX dins d'aquest interval. El percentatge de recidiva local i sistèmica va ser equivalent, però el grup SCRT dif va tenir una millor supervivència global a 3 anys (73% en el grup SCRT dif vs 65% en el grup LCRT, $p = 0,046$).²⁷ L'estudi RAPIDO és similar i compara LCRT vs SCRT amb quimioteràpia en l'interval. L'abril de 2020 s'ha publicat una anàlisi intermèdia de seguretat que conclou que l'SCRT amb QT és més tòxica que l'LCRT.²⁸

Històricament, els assaigs clínics han mostrat que l'RT postoperatòria concomitant amb QT amb 5FU fluoropirimidines (5FU o capecitabina utilitzades com a radiosensibilitzadors) disminueix significativament el percentatge de recidiva local.²⁹⁻³⁵

El German Rectal Cancer Trial va definir el tractament neoadjuvant QRT com l'estàndard en el tractament del càncer de recte localment avançat vigent a l'actualitat,^{11,36} avalat per l'estudi NSABP R-03, que assenyala una millora estadísticament significativa de l'SLM als 5 anys i una tendència, tot i que no significativa, a una millor SG,³⁷ i per una anàlisi combinada en 3.105 pacients que demostra una disminució de les taxes de recidiva local per sota del 6% en pacients que rebien tractament QRT neoadjuvant.³⁸

S'han dut a terme estudis de fase II i III que incorporen oxaliplatí, irinotecan, bevacizumab i cetuximab a les fluoropirimidines que no han mostrat millora en els resultats aconseguits amb monoteràpia,^{39,40} per la qual cosa actualment no es recomana utilitzar aquests fàrmacs en neoadjuvència concomitant amb la radioteràpia fora d'assaigs clínics.

L'enfocament neoadjuvant ha permès establir com un marcador de supervivència lliure de malaltia subrogat el *downstaging* tumoral, la màxima expressió del qual és l'obtenció d'una remissió patològica completa (pCR) després de la cirurgia, que segons les sèries és d'entre el 15 i el 27%.³⁸ Altres beneficis, com ara la preservació d'òrgans, la probabilitat més baixa de desenvolupament de recurrència local i la millor SLM, també estan àmpliament demostrats en la literatura.⁴¹⁻⁴⁴

D'altra banda, el 70% dels pacients amb càncer de recte tenen més de 70 anys, amb un pic d'incidència entre els 80-85 anys, però aquests pacients estan exclosos dels assaigs.

Per tant, la presa de decisions sobre l'estratègia terapèutica en persones d'edat avançada amb càncer de recte no està consolidada per l'evidència científica, sinó que se sustenta en l'extrapolació de les indicacions terapèutiques dels pacients joves. Les dades reals evidencien fins i tot que es discrimina aquests pacients d'edat avançada infractant-los per raons d'edat.^{45,46}

L'EUROCORE 5 evidencia un increment de la supervivència quan es compara l'interval 2005-2007 amb l'interval 1999-2001 (57,6%-52,1%), però en el grup dels pacients d'edat avançada no es va objectivar aquesta millora.⁶

Podem concloure que el factor que condiciona els tractaments no és l'edat cronològica, sinó l'edat fisiològica o biològica. Es recomana fer una valoració oncogeriàtrica per poder adaptar l'estratègia terapèutica més adequada consensuada amb el malalt, evitant tant els tractaments subòptims com els innecessaris i reduint la toxicitat dels possibles tractaments (vegeu

Annex 3.).

Hi ha estudis retrospectius en càncer de recte en els quals després de l'administració de radioteràpia i aconseguir una resposta completa s'ha fet vigilància amb una SG del 100% tant als 2 com als 5 anys i SLP al voltant del 90%.⁴⁷⁻⁵⁴

RECOMANACIÓ

Cada cas s'ha de valorar en el comitè multidisciplinari.

En pacients amb tumors localment avançats de recte (T3-4 i/o N +) s'ha d'optar per un tractament neoadjuvant (nivell d'evidència IA).

El tractament d'elecció és combinar quimioteràpia (5-fluorouracil o capecitabina) amb radioteràpia (nivell d'evidència IA). Pel que fa a l'RT, l'LCRT i l'SCRT, són equivalents però hem establert les indicacions de cada estratègia per consens d'experts del grup (nivell d'evidència VB):

1. Indicacions de l'LCRT

- Tumors cT3-4 i/o N + del terç inferior.
- Tumors cT3-4 i/o N + de qualsevol alçada si el CRM és positiu.

2. Indicacions de l'SCRT

- Tumors cT3-4 i/o N + situats en els terços mitjà i superior, si el CRM és negatiu.
- Pacients amb tumors cT3-4 i/o N + , no candidats a QT.
- En pacients candidats a SCRT en els que es pretengui la màxima resposta es pot valorar la cirurgia diferida.

En el cas de tumors de recte alt, si el marge radial està lliure es pot valorar la cirurgia directa (nivell d'evidència VB).

b. Tractament adjuvant: indicacions RT, indicacions QT

i. Indicacions RT

Diversos estudis aleatoritzats de grups cooperatius van demostrar el benefici de la radioquimioteràpia (RQT) adjuvant en el càncer de recte (CR) localment avançat.^{29,55,56}

Les dades d'aquests estudis van portar el National Institute of Health a emetre, en una conferència de consens el 1990, la recomanació de tractar els pacients amb CR MII-III amb QT/RT adjuvant.¹⁰

Ja hem comentat l'estudi alemany,¹¹ que va demostrar el benefici de l'RQT preoperatòria davant de l'RQT postoperatòria el 2004, de manera que el tractament preoperatori va passar a ser l'estàndard per al CR localment avançat.³⁶

Actualment, l'RT postoperatòria es podria utilitzar en pacients que no haguessin rebut RT preoperatòria, amb característiques histopatològiques adverses després de la cirurgia (p. ex., marge radial positiu, afectació ganglionar o presència de dipòsits extranodals, perforació en l'àrea del tumor o altres casos amb alt risc de recurrència local)⁵⁷ [I, A].

RECOMANACIÓ de la QT/RT adjuvant

En pacients amb càncer de recte que no hagin rebut RT preoperatòria per infraestadiatge i que després de la cirurgia siguin pT3-4 / N +, o presentin el marge radial afectat: fluoropirimidines (capecitabina 825 mg/m² C/12 h concomitant amb RDT, 825 mg/m² c/12 h concomitant amb RDT 5 dies de cada 7 o 5-fluorouracil 250 mg/m² en infusió contínua) + radioteràpia 45-50,4Gy x 5 setmanes (nivell d'evidència IA).

ii. Indicacions de la QT

1. Adjuvència amb fluoropirimidines en càncer de recte post-QT/RT i cirurgia radical

En càncer de còlon, el tractament adjuvant és clar en pacients operats de neoplàsia en estadi II d'alt risc i estadi III. L'estadi patològic del CR post-QT/RT pot identificar els pacients d'alt risc de recidiva a distància, però el seu paper no és clar quant a la predicció del benefici de la quimioteràpia adjuvant. Després de la cirurgia del CR no tractat prèviament amb règim neoadjuvant, els estudis individuals (QUASAR)⁵⁸ i la metanàlisi (Cochrane)⁵⁹ indiquen el potencial efecte beneficiós del tractament adjuvant amb fluoropirimidines en termes de supervivència lliure de malaltia i supervivència global, però la magnitud del benefici és clarament inferior que el reportat en càncer de còlon. També cal tenir en compte que poques metanàlisis inclouen pacients operats de CR amb excisió total del mesorecte (ETM) i/o tractament quimioradioteràpic previ a la cirurgia radical. Els estudis aleatoritzats (EORTC, I-CNR-RT, Dutch Trial) que inclouen pacients que han rebut QT/RT preoperatòria (RT en cicle curt o cicle llarg) i una posterior metanàlisi⁶⁰ no han demostrat un benefici clar del tractament basat en 5FU en adjuvència.

Atesa la controvèrsia sobre el potencial efecte beneficiós de la QT basada en fluoropirimidines, fem la revisió dels estudis més rellevants en aquest context:

Estudis de fase III aleatoritzats que avaluen el benefici de QT adjuvant post-QT/RT i CIR radical **amb fluoropirimidines**:

1. **L'estudi EORTC Radiotherapy Group Trial 22921** randomitza 1.101 pacients amb càncer de recte localitzat o localment avançat T3 o T4 M0 a tractament preoperatori exclusiu (RT o QT/RT amb 5FU bol + àcid folínic) o tractament pre i postoperatori (RT → CIR → QT amb 5FU bol o QT/RT → CIR → QT amb 5FU bol en dosi inferior a l'esquema adjuvant de la Clínica Mayo). La dosi d'RT va ser de 45 Gy. Objectiu primari: diferències en supervivència global entre les diferents branques en un disseny 2 x 2. En termes d'eficàcia, l'avaluació patològica tumoral post-QT/RT va demostrar tumors de mida més petita i amb més grau de resposta patològica que els tumors operats només després de tractament d'RT ($p < 0,001$), cosa que referma el tractament QT/RT com a estàndard de tractament en tumors localment avançats. **Quant a l'objectiu primari, no es van detectar diferències en supervivència global ni en supervivència lliure de malaltia entre els pacients que només rebien tractament preoperatori i aquells que rebien tractament pre i postoperatori (63,2% versus 67,2%, $p = 0,12$ i 5,2% versus 58,2%, $p = 0,13$, respectivament).** La branca de QT/RT preoperatoria seguida de QT adjuvant és la que reporta una taxa més baixa de recidiva local (7,6%, IC95% 4,2-11). Cal tenir en compte que la cirurgia en aquest moment no inclou la totalitat del mesorecte.³²

Amb una mitjana de seguiment de 10,4 anys no es detecten diferències en supervivència global entre el grup de tractament QT adjuvant i no-QT adjuvant amb taxes de supervivència del 51,8% (IC95% 47,0-54,4) i el 48,4% (IC95% 43,6-53,0), respectivament, i HR 0,91 IC95% 0,77-1,09, $p = 0,32$. Quant a la taxa de recidiva local, es manté el resultat de benefici en la reducció de recurrència local en totes les branques de tractament que inclouen QT en l'estratègia de tractament, $p = 0,0017$.³³

Una anàlisi exploratòria de subgrups, no planificada a l'inici de l'estudi, identifica el *downstaging* (ypT0-2 versus ypT3-4) com a variable que influeix en el benefici o no d'administrar QT adjuvant a l'anàlisi d'interacció. **Els pacients amb estadiatge ypT0-2 post-RT o post-QT/RT + cirurgia es beneficiarien de la QT adjuvant respecte als que no reben QT adjuvant en termes de supervivència lliure de malaltia (HR 0,64 IC95% 0,45-0,91, $p = 0,013$) i de supervivència global (HR 0,64 IC95% 0,42-0,96, $p = 0,030$).** Aquest benefici només està confirmat en els pacients que han rebut RT preoperatoria i no queda tan clar en pacients que han rebut QT/RT preoperatoria i aquest és l'estàndard de tractament actualment.⁶¹

2. **Estudi QUASAR.**⁵⁸ Estudi fase III aleatoritzat que pretén avaluar el benefici del tractament adjuvant després de cirurgia radical en càncer de còlon i recte, en particular en estadi II. La QT adjuvant és amb 5FU a dosis de 370 mg/m² D1-D5/28 dies x 6 cicles, modulada amb àcid folínic amb diferent intensitat de dosi (grup experimental) respecte a un grup placebo. L'estudi es dissenya per demostrar una millora en la supervivència associada a QT adjuvant del 5% amb un error tipus alfa = 0,05. Un total de 3.239 pacients es van incloure per a l'anàlisi final (1994-2003). **El 29% de la mostra presentava neoplàsia de recte o neoplàsia de recte i còlon sincròniques** i d'aquests pacients, **només el 6% de la mostra havia rebut tractament d'RT preoperatori** (*well balanced* entre les dues branques d'estudi). El 91% dels pacients en la branca de QT eren estadi II, versus el 92% a la branca observació-placebo. Quant a **l'objectiu primari**, es demostra un benefici global de supervivència global associat a QT adjuvant amb HR 0,82 IC95% 0,70-0,95, p = 0,008. De forma global també es demostra un benefici associat a QT adjuvant en supervivència lliure de malaltia amb HR 0,78 IC95% 0,67-0,91, p = 0,001, independentment de l'estadi II o III i de la intensitat de dosi d'àcid folínic. **En el cas del càncer de recte en estadi II es reporta una millora en supervivència lliure de malaltia associada a QT respecte a l'observació amb HR 0,68 IC95% 0,52-0,88, p = 0,004** i el benefici és d'una magnitud més gran quan s'avalua aquest end-point a curt termini (2 anys) amb HR 0,57 IC95% 0,38-0,89, p = 0,007. Aquest últim resultat s'ha d'interpretar amb precaució atès que en la publicació les dades són confuses entre el redactat i la informació continguda a les figures. De forma global, només durant el tractament de QT, la qualitat de vida és significativament pitjor (p < 0,001) en el grup experimental, mesurat amb l'escala de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-3021 with colorectal cancer resource usage modules and the hospital anxiety and depression scale. **La relació cost-benefici (QALY) era favorable sobretot en el grup de pacients menors de 70 anys de forma global i només marginalment en pacients majors de 80 anys.**

3. **L'estudi italià I-CNR-RT**⁶² (1992-2003) randomitza pacients operats de neoplàsia de recte post-QT/RT amb estadiatge patològic ypT3 o ypT4 M0 després de cirurgia sense excisió reglada del mesorecte. L'objectiu principal és demostrar un benefici en supervivència global del 10% de la QT adjuvant respecte de l'observació. 634 pacients es consideren elegibles per a l'anàlisi final. La QT/RT preoperatoria va ser amb 5FU concomitant a RT amb un DT de 45 Gy. La QT adjuvant van ser 6 cicles de QT amb 5FU (dosi no especificada a la publicació). Quant a l'objectiu primari, **l'estudi no aconsegueix demostrar diferències significatives en la taxa de supervivència global entre ambdues branques i la supervivència en el grup observació és del 70% als 5 anys respecte al 69,1% en el grup de QT adjuvant. HR 1,045 IC95% 0,775-1,410, p = 0,772.** De la mateixa manera, no s'aprecien diferències en supervivència lliure de malaltia o recurrències locals.

4. Un altre estudi, més modern, és el **PROCTOR-SCRIPT Trial**⁶³ del **Dutch Colorectal Cancer Group**. És un estudi de fase III que randomitza pacients afectats de càncer de recte tractats

inicialment amb QT/RT DT 45-50 Gy amb fraccionament d'1,8 Gy/fr a rebre QT adjuvant amb 5FU i àcid folínic en esquema de la Clínica Mayo x 6 cicles respecte a només observació. Inclou pacients amb estadiatge II o III postcirurgia CR0 amb excisió total del mesorecte. L'objectiu principal és demostrar diferències significatives en supervivència global en termes de millora en un 10% (60% SG a la branca control versus 70% a la branca de QT adjuvant, $\alpha = 0,05$ i $\beta = 0,1$). 437 pacients es consideren elegibles per a l'anàlisi final. El 73,6% dels pacients de la branca de QT adjuvant van completar el tractament. **No es va demostrar benefici associat al tractament QT adjuvant respecte a l'observació amb HR 0,93, IC95% 0,62-1,39, $p = 0,73$ i es va registrar una supervivència global per al grup de QT adjuvant i per al grup control de 80,4% i 79,2% als 5 anys de seguiment, respectivament.** Tampoc es van detectar diferències en supervivència lliure de malaltia HR 0,80 IC95% 0,60-1,07, $p = 0,13$. No hi havia diferències en la taxa de recidiva local OR 0,88 IC95% 0,64-1,20, $p = 0,43$.

Revisions sistemàtiques

La **revisió sistemàtica publicada el 2010 per Bujko et al.**⁶⁴ revisa les dades dels estudis EORTC, QUASAR, I-CNR-RT i un estudi xinès (1975-1985. Publicat només en xinès i no disponible on line) i conclou que no es pot recomanar el tractament adjuvant en CR.

El 2012 es va publicar la **metanàlisi de la Cochrane**,⁵⁹ que analitzava les dades individuals de 9.221 pacients, 4.854 dels quals havien estat aleatoritzats a rebre tractament quimioteràpic adjuvant en CR. **Reporta un benefici en supervivència global associat a la QT adjuvant amb una magnitud global d'HR del 0,83 (IC95% 0,76-0,91) i un test d'heterogenicitat positiu ($p = 0,09$; $\alpha = 0,1$). Tenint en compte només els estudis més rellevants, l'HR és del 0,85 a favor del tractament de QT adjuvant (IC95% 0,78-0,93). De forma global també reporta benefici associat a QT en termes de supervivència lliure de malaltia (HR 0,75; IC95% 0,68-0,83).**

El 2013 es publica el document de consens **EURECCA**,⁶⁵ que s'elabora a partir del consens d'experts europeus en cirurgia oncològica (ESSO), oncologia radioteràpica (ESTRO), anatomia patològica (ESP), oncologia mèdica (ESMO), radiologia (ESR), coloproctologia (ESCP), infermeria oncològica (EONS) i organització de pacients amb càncer colorectal (EuropaColon), segons la metodologia Delphi. **En aquest consens, les conclusions i recomanacions no són gens clares i, en ocasions, dispers. De forma global no hi ha consens amb relació a l'àmbit on s'ha de valorar la QT adjuvant en CR.** Més recentment, el 2015, **Breugom AJ et al.**⁶³ publiquen una revisió sistemàtica i una metanàlisi de pacients operats de neoplàsia de recte CR0 posttractament neoadjuvant i en estadi patològic II o III. Es practica l'anàlisi de les dades individuals dels pacients dels estudis I-CNR-RT, PROCTOR-SCRIPT, EORTC 22921 i CHRONICLE⁶⁶ i **es conclou que no hi ha benefici en termes de supervivència global en l'administració de QT adjuvant post-CIR respecte a l'observació en pacients operats de neoplàsia de recte estadis II i III posttractament neoadjuvant i cirurgia; HR 0,97 (IC95% 0,81-1,17, $p = 0,775$).** Tampoc es detecten diferències en supervivència lliure de progressió, HR 0,91 (IC95% 0,77-1,07, $p = 0,230$), ni en aparició de metàstasis; Hb 0,94 (IC95% 0,78-1,14, $p = 0,523$).

Adjuvència amb oxaliplatí associat a fluoropirimidines en càncer de recte post-QT/RT i cirurgia radical

El tractament adjuvant amb oxaliplatí en CR s'ha justificat els últims anys sobre la base de l'extrapolació de les dades de benefici en el context adjuvant del càncer de còlon, fins a la publicació de dades preliminars de l'estudi ADORE. L'estadi patològic postquimioradioteràpia, ypTN, en CR localment avançat (LARC) és un dels factors pronòstics més rellevants. Els pacients amb estadi patològic ypT0-2 ypN0 presenten un millor pronòstic que els pacients amb estadi ypT3-4 ypN+.⁴²

En l'intent de justificar el benefici de l'oxaliplatí en adjuvència de càncer de recte s'han portat a terme bàsicament quatre estudis:

1. L'estudi **Chronicle**⁶⁶ és un fase III que compara el tractament amb XELOX (capecitabina + oxaliplatí) durant 6 cicles respecte a seguiment en pacients operats de neoplàsia de recte postquimioradioteràpia (DT 45 Gy). La mida de la mostra es calcula en 800 pacients per detectar diferències en DFS als 3 anys del 40% (branca control) al 50,5% (branca experimental). Després d'un lent reclutament, l'estudi es **tanca prematurament amb una n de 113 pacients i no demostra diferències entre ambdues branques de tractament (DFS als 3 anys a la branca XELOX = 77,5% versus branca control = 71,3%) amb HR 0,8 (IC95 0,38-1,69, p = 0,56). Només el 48,1% dels pacients de la branca XELOX van poder completar els 6 cicles de quimioteràpia planificats.**
2. L'estudi alemany **CAO/ARO/AIO-04**⁶⁷ és un fase III que compara una branca control de quimioradioteràpia preoperatòria amb 5FU → cirurgia rectal (ETM) → quimioteràpia adjuvant amb 5FU bol respecte a una branca experimental de quimioradioteràpia preoperatòria amb 5FU + oxaliplatí → cirurgia rectal (ETM) → quimioteràpia adjuvant amb FOLFOX x 8 cicles. L'objectiu és demostrar benefici en SLM als 3 anys del 75% (branca control) al 82% (branca experimental), HR 0,81, per la qual cosa són necessaris 1.200 pacients segons criteris estadístics clàssics de càlcul de la mostra. S'inclouen 1.236 per a l'anàlisi final. **Objectiu primari: SLM a 3 anys a la branca oxaliplatí = 75,9% vs branca 5FU 71,2% (HR 0,79, IC95 0,64-0,98, p = 0,03), estadísticament significativa.** Objectius secundaris: SG a 3 anys a la branca oxaliplatí = 88,7% vs branca 5FU = 88% (HR 0,96, IC95 0,72-1,26), no significativa. Resposta patològica completa a la branca d'oxaliplatí = 17% vs branca 5FU = 13% (OR 1,41, IC95 1,03-1,94, p = 0,031), no significativa. Tot i ser un estudi positiu, s'ha de **tenir en compte que l'esquema en adjuvència a la branca experimental inclou el 5FU en infusió contínua, que s'ha considerat més eficaç i menys tòxic que el bol** (esquema utilitzat a la branca control), i que els estudis que incorporen oxaliplatí al tractament quimioradioteràpic preoperatori han estat negatius, de manera que la situació clínica de la branca experimental d'aquest estudi no la trobarem a la pràctica clínica actual.

3. L'estudi **PETACC-6**⁶⁸ no ha estat publicat i inclou 1.090 pacients amb un racional igual al de l'estudi CAO/ARO/AIO-04 afegint oxaliplatí al tractament quimioradioteràpic pre i postoperatori, però fent ús de capecitabina com a fluoropirimidina. **L'objectiu de demostrar diferències en DFS a 3 anys (objectiu principal) no s'aconsegueix i l'HR és d'1,036 (IC95 0,806-1,331, p = 0,78).**

4. El quart i definitiu estudi és l'**ADORE**.⁶⁹ És un estudi de fase II que aleatoritza els pacients post-quimioradioteràpia neoadjuvant amb fluoropirimidines en monoteràpia i posterior cirurgia radical a rebre tractament quimioteràpic adjuvant amb FOLFOX6mod (branca experimental) x 8 cicles o a rebre tractament amb 5FU + LV en règim de bol. Tots els pacients presentaven malaltia residual post-QT/RT ypT3-4 ypN0 o ypT1-4 ypN + (ypStage II o III). S'especifica que no hi va haver diferències en la distribució de les característiques pronòstic entre les dues branques, però crida l'atenció una proporció més gran de pacients amb regressió major (total o quasi total) a la branca de tractament amb FOLFOX (22,5% versus 14,9%). L'objectiu principal és demostrar un benefici en DFS a 3 anys de la branca FOLFOX adjuvant (DFS esperada = 78%) respecte a la branca de 5FU (DFS esperada = 70%), calculant una grandària mostral de 320 pacients (inclou 8% de pèrdues previstes). Per a l'anàlisi final s'inclouen 295 pacients. **L'anàlisi, amb una mitjana de seguiment de 6 anys, demostra diferències significatives en DFS a 6 anys (DFS branca FOLFOX = 68,2% vs branca 5FU = 61%, HR 0,63 IC95 0,43-0,92, p = 0,018).** Analitzant diferències en funció de l'ypStage, **la magnitud del benefici del FOLFOX vs 5FU adjuvant en DFS a 6 anys és superior en estadis ypStage III (HR 0,59, IC95 0,38-0,92, p = 0,019) que en estadis ypStage II (HR 0,64, IC95 0,30-1,36, p = 0,25).** En l'anàlisi per **subgrups**, sembla **que es beneficiarien més els pacients < 65 anys, amb estadi patològic avançat (ypT3-4, ypN1b-N2 o ypStage III), histologia d'alt grau, grau de regressió tumoral inferior i absència d'invasió vasculolinfàtica).** No s'evidencien diferències en supervivència global (HR 0,73, IC95 0,45-1,19, p = 0,21), però s'ha de tenir en compte que en l'anàlisi de **subgrups els pacients sense regressió tumoral post-QT/RT i els ypN2 milloren l'SG en el grup FOLFOX.** La intensitat de dosi va ser similar i es va registrar més toxicitat hematològica, fatiga, nàusea i neuropatia a la branca de FOLFOX de forma significativa.

Es recomana tractament quimioteràpic adjuvant segons esquema **FOLFOX6mod** x 8 cicles en pacients tractats amb quimioradioteràpia preoperatòria amb fluoropirimidines en estadis ypT3-4 o ypN + (nivell d'evidència 1B). També s'ha de tenir en compte el tractament amb FOLFOX en pacients amb regressió tumoral absent o mínima (grau de regressió tumoral 4 o 5 segons la classificació de Mandard).⁷⁰

RECOMANACIÓ

En pacients amb càncer de recte localment avançat), es recomana:

1.- En cas d'haver fet tractament neoadjuvant amb RDT +/- QT:

- a) ypT0-2ypN0: fluoropirimidines x 4 mesos (capecitabina x 6 cicles o De Gramont x 8 cicles) (Nivell d'evidència IB).
- b) ypT3-4 / YPN +: fluoropirimidines + oxaliplatí x 4 mesos (capox x 6 cicles o FOLFOX x 8 cicles) * (Nivell d'evidència IA) En pacients geriàtrics s'ha d'evitar la utilització de oxaliplatí. (Veure Annex 3).

2.- En cas de no haver fet tractament neoadjuvant i no estigui indicat el tractament adjuvant amb radioteràpia:

- a) pT3pN0: fluoropirimidines x 6 mesos (capecitabina x 8 cicles o De Gramont x 12 cicles)
- b) pT4 o pN +: fluoropirimidines + oxaliplatí x 6 mesos (capox x 8 cicles o FOLFOX x 12 cicles) *

* Si contraindicació oxaliplatí, només tractament amb fluoropirimidines.

c. Nous conceptes en tractament neoadjuvant

iii. Teràpia neoadjuvant total (TNT)

El tractament perioperatori del càncer de recte segueix presentant problemes que s'han d'abordar des de diferents perspectives. En aquest sentit, la reducció de la taxa de disseminació a distància, la preservació de la qualitat de vida i la personalització del tractament, sobretot identificant els pacients amb bona resposta al tractament preoperatori que permeti seleccionar les teràpies posteriors (cirurgia o RT/QT), estan focalitzant els esforços de la recerca en l'actualitat.⁷¹⁻⁷³

El concepte de teràpia neoadjuvant total inclou tant la quimioteràpia d'inducció (que s'administra abans de l'RT/QT), com la quimioteràpia de consolidació (després d'SCRT o LCRT). Els objectius d'administrar el tractament complet abans de la cirurgia inclouen la reducció del risc de micrometàstasis i la millor tolerància al tractament (evitant l'administració de QT adjuvant postcirurgia). D'altra banda, l'administració de més tractament preoperatori pot incrementar la possibilitat de resposta completa clínica/patològica i, en un futur, permetre seleccionar millor els pacients on l'abordatge no quirúrgic, non-operative management (NOM), del càncer de recte sigui una possibilitat real.⁷⁴

Hi ha diversos estudis fase II que han explorat el tractament neoadjuvant total (TNT) en càncer de recte localment avançat.^{14,75-79}

En general, els resultats observats fins ara no han demostrat clarament un impacte en la supervivència lliure de malaltia ni en la supervivència global i en algun cas suggereixen un possible increment en la taxa de respostes completes patològiques perquè s'incrementen el temps fins a la cirurgia i el nombre de cicles de QT post-RT/QT.⁸⁰ El que s'ha observat clarament en tots els estudis és la millor tolerància de la QT preoperatòria comparada amb la QT adjuvant. Tanmateix, encara no hi ha dades disponibles a llarg termini ni resultats d'estudis fase III amb validesa suficient per poder recomanar aquest abordatge de forma generalitzada en tots els pacients amb càncer de recte localment avançat, tot i que les guies NCCN ja consideren la TNT com una opció vàlida de tractament des de l'edició de 2015 i que les guies ESMO, en l'edició de 2017, no les discuteixen en profunditat (es limiten a no recomanar la QT neoadjuvant completa sense RT fora d'estudis, però no discuteixen la TNT).⁵⁷

La implementació de la TNT pot arribar a la discussió de l'RT selectiva, o sigui, no administrar RT als pacients amb bona resposta a la QT d'inducció. En aquest sentit, l'estudi fase III FOWARC que comparava QT d'inducció (FOLFOX) amb o sense RT, va demostrar una taxa més baixa de respostes patològiques completes en els pacients que no van rebre RT, tot i que els pacients tractats només amb QT van presentar un percentatge similar de reduccions respecte a l'estadiatge pretractament (*downstaging*) i una millor tolerància amb menys complicacions postquirúrgiques.⁸¹ L'estratègia d'RT selectiva s'ha de considerar avui dia com a experimental per al global de pacients amb càncer de recte i aconsellable només dins d'estudis clínics.

Segons l'opinió del grup d'experts autors d'aquesta guia, a hores d'ara es considera acceptable valorar en comitè multidisciplinari la recomanació del tractament amb TNT preoperatòria (QT/RT seguida de QT de consolidació o QT d'inducció seguida de QT/RT) en càncer de recte d'alt risc segons definició prèvia.

iv. Vigilància en càncer de recte

El tractament radioteràpic neoadjuvant, en les diferents versions, ha demostrat reduir la recurrència locoregional. S'han publicat un nombre considerable d'estudis retrospectius en els quals se segueix una estratègia de vigilància després de la QT/RT i la resposta clínica completa, evitant la cirurgia en pacients amb malaltia localitzada i localment avançada amb resultats d'SG del 100% a 2 i 5 anys i SLP al voltant del 90%.^{82 38,83-92} El registre de pacients que segueixen una estratègia *watch and wait* després d'aconseguir una resposta clínica completa en el TheOnCoRe Project⁹³ del Regne Unit presenta, en una publicació de 2016, l'evolució de 129 pacients i evidencia que la supervivència global a 3 anys (96% versus 87%; HR 0,32 [95%CI; 0,19-0,16] p = 0,024) i la supervivència lliure de recidiva (88% versus 78%; HR 0,49 [95%CI; 0,25-0,98] p = 0,043) són superiors que les objectivades en el grup de pacients operats amb resposta patològica completa.

L'estratègia conservadora és interessant per l'estalvi de les possibles complicacions associades a la cirurgia. S'han reportat un risc del 2% de mortalitat perioperatòria, un 11% de dehiscència de sutura anastomòtica i un 5% de risc de reintervencions per complicacions operatòries, com també disfuncions

urinàries i intestinals que comprometen la qualitat de vida dels pacients, i cal remarcar que presenta un especial interès en el tractament dels pacients afectats d'un càncer de recte amb edat avançada i/o comorbiditat. En un estudi utilitzant el model matemàtic MarkovChain, Smith FM demostra que tant els pacients de 60 anys com els de 80 anys *fit* i els de 80 anys *unfit* tindrien millor supervivència a un any si seguissin l'estratègia NOM (Non Operative Management) versus cirurgia. La millora de supervivència (SG 1 any) en els pacients de 60 anys *fit* seria del 2% (95%CI;0,1-3,1), per als pacients de 80 anys *fit* del 10,1% (95%CI;7,9-12,6) i per als pacients de 80 anys *unfit* del 13,5%(95%CI;10,9-16,2).⁹⁴

Actualment, aquesta estratègia no és un tractament estàndard i s'hauria d'emmarcar dins d'un assaig clínic. Això no obstant, dins del marc del comitè multidisciplinari hi ha pacients que poden ser valorats com a tributaris de no ser intervinguts.

Taula 1. Assaigs clínics amb radioteràpia i quimioradioteràpia/quimioteràpia basada en 5-fluorouracil en pacients amb càncer de recte

Ref.	Autor	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Resultats	Conclusions
18	Kapitejn <i>et al.</i> (2001)	Aleatoritzat	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 tractament preoperatori amb RDT redueix el risc d'RL en pacients sotmesos a TME.
16	Swedish Rectal Cancer Trial (1997)	Aleatoritzat	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])	L'RDT redueix el risc d'RL un 58%. El tractament preop amb RDT redueix el risc d'RL i millora l'SG en pacients amb CRr.
20	Sebag-Montefiore (2009)	Estudi MRC CR07: aleatoritzat	1.350 CRr	RDT preop (25 Gy/5 F) → TME vs TME (+ QRT adj [45 Gy/25 F + FU] en pacients amb marges +)	SLM 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])	Resultats preliminars. L'RDT preoperatòria sembla aconseguir millors taxes d'RL i SLM respecte a la QRT administrada als pacients amb marges positius.
95	Bosset <i>et al.</i> (2005)	Estudi EORTC 22921: aleatoritzat 2 x 2	1.011 CRr T3-T4	Resultats preliminars: RDT preop (45 Gy/25 F) vs QRT preop (FU/LV 1a i 5a set d'RDT) vs RDT preop + QT adj (FU/LV c/3 set x4) vs QRT preop + QT adj	RDT preop vs QRT preop: QRT s'associa a → - reduccions ES de la mida del tumor; - menors pTN: RCp 5,3% vs 13,7% (OR = 2,84 [IC 95% 1,75-4,59]) Tumors < pT3: 42,4% vs 57,1% (OR = 1,79 [IC 95% 1,38-2,32]) - taxes d'invasió limfàtica, vascular i perineural més reduïdes	L'addició de QT concomitant a l'RDT preop potencia l'efecte tumoricida de l'RDT i afavoreix la reducció de mida, d'estadiatge i de característiques histològiques.
32	Bosset <i>et al.</i> (2006)	Estudi EORTC 22921: aleatoritzat 2 x 2	1.011 CRr T3-T4	Resultats finals: RDT preop (45 Gy/25 F) vs QRT preop (FU/LV 1a i 5a set d'RDT) vs RDT preop + QT adj (FU/LV c/3 set x 4) vs QRT preop + QT adj	RL 5 a: 17,1% vs 8,7% vs 9,6% vs 7,6% (p = 0,002 en comparar RDT sola respecte als 3 grups restants) QRT preop vs RDT preop: SG 5 a: 65,8% vs 64,8% (HR de mort = 1,02[IC95% 0,83-1,26]) SLM 5 a: 56,1% vs 54,4% (HR = 0,84 [IC 95% 0,78-1,13]) QT adj vs no-QT adj: SG 5 a: 67,2% vs 63,2% (HR de mort = 0,85 [IC95% 0,68-1,04]) SLM 5 a: 58,2% vs 52,2% (HR = 0,87 [IC 95% 0,72-1,04])	L'addició de QT basada en FU preop o adj al tractament amb RDT preop del CR no té impacte ES en la supervivència. La QT administrada preop o postop, aporta un benefici significatiu en el control local.
31	Gérard <i>et al.</i> (2006)	Aleatoritzat	733 CRr T3-4, N _x	RDT preop (45 Gy/25 F) + QT adj vs QRT (FU/LV 1a i 5a set d'RDT) + QT adj	RL 5a: 16,5% vs 8,1% (RR d'RL = 0,50 [IC 95% 0,31-0,80]) SG 5 a: 67,9% vs 67,4% (HR mort = 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 tot i no tenir impacte en l'SG, millora significativament el control local.
11	Sauer <i>et al.</i> (2004)	Aleatoritzat	823 CRr EII-III	QRT preop (50,4 Gy/25 F + FU IC 1a i 5a set d'RDT) + QT adj vs QRT adj + QT adj	RL 5 a: 6% vs 13% (p = 0,006) SG 5 a: 76% vs 74% (HR mort = 0,96 [IC 95% 0,70-1,31]) SLM 5 a: 68% vs 65% (HR = 0,87 [IC 95% 0,67-1,14]) Tox aguda grau ≥ 3: 27% vs 40% (p = 0,001)	La QRT en el context neoadjuvant no aporta beneficis en termes de supervivència, però sí que millora el control local i s'associa a tox més baixa.

Ref.	Autor	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Resultats	Conclusions
					Tox a llarg termini grau ≥ 3 : 14% vs 24% ($p = 0,01$)	
96	Tepper <i>et al.</i> (2002)	Aleatoritzat	1.695 CRr T3-4, N+	FU adj \rightarrow QRT (45 Gy/25 F + FU) \rightarrow FU vs FU/LV adj \rightarrow QRT (45 Gy/25 F + FU/LV) \rightarrow FU/LV vs FU/LEV adj \rightarrow QRT (45 Gy/25 F + FU) \rightarrow FU/LEV vs FU/LV/LEV adj \rightarrow QRT (45 Gy/25 F + FU/LV) \rightarrow FU/LV/LEV	SG, SLM i RL als 7,4 a de seguiment sense diferències ES entre grups. SG 7a total: 56%; SLM 7a: 50%; SLR 7a: 57%	En els règims de QRT adj, la modulació d'FU amb LV o LEV no aporta cap benefici respecte a FU en bol sol, concomitant amb RDT.
97	Smalley <i>et al.</i> (2006)	Fase III, aleatoritzat	1.917 CRr EII-III	FU b adj \rightarrow QRT (45 Gy/25 F + FU IC) \rightarrow FU b vs FU IC adj \rightarrow QRT (45 Gy/25 F + FU IC) \rightarrow FU IC vs FU b/LV adj \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% ($p = 0,5$) SLM 5a: 62% vs 67% vs 57% ($p = 0,5$) Tox hematològica grau ≥ 3 : 55% vs 4% vs 49% (ES)	FU administrat en IC és més ben tolerat i aconsegueix iguals resultats clínics que FU en bol modulats amb LV.
98	Wiltshire <i>et al.</i> (2006)	Anàlisi de 3 fase II	134 CRr EII-III	QRT preop amb FU IC amb 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% ($p = 0,02$) SLM 2 a: 62% vs 84% vs 78% ($p = 0,02$) SG 2 a: 72% vs 94% vs 92% ($p = 0,03$) Tox grau ≥ 3 : diarrea 13% vs 4% vs 14% ($p = 0,20$)	Dosis d'RDT ≥ 46 Gy s'associen a millors taxes d'RCp amb bona tolerància, tot i que no s'observen diferències entre 46 Gy i 50 Gy.
61	Collette <i>et al.</i> (2007)	Estudi EORTC 22921: aleatoritzat 2 x 2	785 CRr T3-T4	Actualització posterior (anàlisi de subgrups)	Efecte de la QT adj en l'SLM 5 a: ypT0-2 vs ypT3-4 HR = 1,87 [IC 95% 1,18-2,98] En pacients ypT0-2, QT adj vs no-QT adj: SLM 5 a: 76,7% vs 65,6% (HR 0,64 [IC 95% 0,45-0,91])	La QT adj aporta un benefici significativament superior als pacients que experimenten regressió de l'estadiatge amb l'abordatge preop.

CRr: càncer de recte resecable; TME: exèresi total del mesorecte; a: anys; set: setmana; d: dia; F: fraccions; preop: preoperatori/neoadjuvant; adj: adjuvant/postoperatori; IC: infusió contínua; b: bol; cir: cirurgia; AC: assaig clínic; ES: estadísticament significatiu; tox: toxicitat; RR: risc relatiu, HR: hazard ratio; OR: odds ratio; SG: supervivència global; RL: recurrència locoregional; RCp: resposta completa patològica; SLM: supervivència lliure de malaltia; SLP: supervivència lliure de progressió; SLR: supervivència lliure de recaiguda; RDT: radioteràpia; QT: quimioteràpia; QRT: quimioradioteràpia; FU: 5-fluorouracil; LV: folinat càlcic.

Taula 2. Assaigs clínics de quimioradioteràpia/quimioteràpia en el càncer de recte

Ref.	Autor	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Resultats	Conclusions
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 continuadament x 5 set	RCp: 9,1% Taxa global de regressió de l'estadiatge: 49,1% EA més freqüent: dermatitis grau 3, 33%	La QRT preop amb cape oral és segura, eficaç i ben 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 els dies d0RDT x 5 set	RCp: 13% Taxa de regressió de l'estadiatge: 67% Tox grau ≥ 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 continuadament x 5 set	RCp: 24% Taxa de regressió de l'estadiatge: 57% Tox grau ≥ 3: leucopènia (4%), síndrome mà/peu (4%)	La QRT preop amb cape oral és segura, eficaç i ben tolerada.
102	Mohiuddin <i>et al.</i> (2006)	Fase II, aleatoritzat	106 CRr T3-4	QRT preop amb: RDT 55,2-60 Gy FU IC x 7d vs RDT 45 Gy + FU IC 120 h + IRI setmanal x 4 set	RCp: 26% vs 26% Taxa de regressió de l'estadiatge: 80% vs 80% Tox aguda grau ≥ 3: 42% vs 51% Tox a llarg termini grau ≥ 3: 4% vs 8%	No s'observen diferències entre els 2 esquemes de QRT neoadjuvant. La intensificació de les dosis de QT i RDT es relaciona amb una millor eficàcia.
103	Machiels <i>et al.</i> (2005)	Estudi radio x cape Fase II	40 CRr T3-4, N _x	QRT preop: RDT 45 Gy/25 F + CAPOX x 5 set	RCp: 14% Taxa de regressió de l'estadiatge grau 3: 18% Tox grau ≥ 3: diarrea (30%)	La QRT preop amb cape + OX és vàlida per assolir reduccions de la mida tumoral.
104	Rutten <i>et al.</i> (2006)	Estudi CORE Fase II	87 CRr EII-III	QRT preop (RDT 45 Gy/25 F + CAPOX x 5 set) → TME → QT adj (CAPOX x 6 cicles)	RCp: 13% Taxa de regressió de l'estadiatge: 35% Tox grau ≥ 3: diarrea (16%), neuropatia sensitiva (1%)	La QRT preop amb cape + OX s'associa a regressions tumorals significatives, amb tolerància acceptable.
105	Rödel <i>et al.</i> (2007)	Fase II	110 CRr EII-III	QRT preop (RDT 50,4 Gy/28 F + CAPOX x 5 set) → TME → QT adj (CAPOX x 4 cicles)	RCp: 16% Taxa de regressió de l'estadiatge grau 3: 55% Tox grau ≥ 3: diarrea (12%), neuropatia sensitiva (18%)	A partir de comparacions indirectes, RDT + CAPOX preop → CAPOX adj és més activa i amb igual tolerància que QRT amb FU.
106	Gerard <i>et al.</i> (2011)	Estudi ACCORD 12/0405-Prodige 2 Fase III	598 T3-4 M0	QRT (RDT 45 Gy/25 F) + cape 800 mg/m ² c/12 h 5 d/set) vs QRT (RDT 50 Gy/25 F) + cape 800 mg/m ² c/12 h 5 d/set) + OX 50 mg/m ² c/set	OP: esterilització completa de l'espècimen operatiu. Sense diferències significatives (13,9% cape vs 19,2% CAPOX) Més toxicitat preoperatòria de grau 3-4 amb CAPOX (25 vs 11%, p < 0,001)	No es demostra el benefici de la combinació amb oxaliplatí i no s'aconsella l'ús combinat amb RDT.
107	Aschelle <i>et al.</i> (2009)	Estudi 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)	Sense diferències en la taxa de resposta Diarrea 8 vs 24%	L'addició d'oxaliplatí al tractament amb FU + QRT incrementa significativament la toxicitat sense benefici en la resposta tumoral.

Ref.	Autor	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Resultats	Conclusions
108	Benson <i>et al.</i> (2006)	Estudi ECOG E3201 Fase III, aleatoritzat	225 CRr EII-III	Resultats preliminars. QT adj amb: RP vs FOLFOX vs FOLFIRI (després de QRT preop o adj [50,4Gy + FU])	Diarrea grau ≥ 3 : 31% vs 13% vs 23% Neutropènia grau ≥ 3 : 4% vs 31% vs 12% La seqüència QRT adj \rightarrow FOLFIRI adj s'associa a més diarrea.	Acabat prematurament amb l'inici d'un AC alternatiu amb BV. FOLFOX pot ser administrat de manera segura després de QRT en el CR.
60	Breugom AJ (2015)	Estudi PROCTOR Fase III, aleatoritzat, multicèntric	470	Observació vs QT adjuvant (LV-5 Fu, MAYO o NORDIC/cape) després de QRT NA (RT 5 x 5 Gy) i TME	SG 5 anys = 80,4% (QT) vs 79,2% (obs) HR = 0,93 IC95% [0,62-1,39] p = 0,73 SLM 5 anys = 62,7% (QT) vs 55,4% (obs) TR 5 anys = 40,3% (QT) 36,2% (obs) HR = 0,88 IC95% 0,64-1,20 p = 0,43	
63	Breugom AJ (2015)	Revisió sistemàtica i metanàlisi	1.196	Obs vs adjuvència després de QRT NA i TME	SG no hi ha diferències (HR 0,97; IC95% [0,81-1,17]; p = 0,775) SLM = no hi ha diferències (HR 0,91; IC 95% [0,77-1,07]; p = 0,230 TR = HR 0,61 IC95% [0,40-0,94]; p = 0,025	Dades de pacients dels següents assaigs: I- CNR-RT; CHRONICLE; PROCTOR SCRIPT; EORCT 22921 Mediana de seguiment = 7 anys No es va trobar heterogeneïtat entre els assaigs en SG, SLM ni en recurrència a distància.
59	Petersen SH (2012)	RS 21 assaigs clínic	9.221	QX + ADJ vs QX + obs	SG RR de mort en 17% per al subgrup QX + ADJ HR = 0,83; IC95% 0,76-0,91; p = 0,09 SLM RR de mort en 25% per al subgrup QX + ADJ HR = 0,75; IC 95% [0,68-0,83]; p = 0,03	
66	Glynn-Jones R (2014)	Fase III (CHRONICLE) Aleatoritzat 1:1	113	QX + ADJ (CAPOX) vs QX + obs	SLM 3 anys = 71,3% vs 77,5%; HR 0,80 IC 95% 0,38-1,69 SG 3 anys 87,8% vs 88,8%; YHR 1,18 IC 95% [0,43-3,26]; p = 0,75	Mediana de seguiment = b44,8 mesos
67	Rödel C (2015)	Fase III CAO/ARO/AIO- 04 Aleatoritzat, obert	1.265	NA (50,4 Gy) + 5-Fu \rightarrow Qx \rightarrow 5-Fu vs NA (50,4 Gy) + 5-Fu + OX \rightarrow Qx \rightarrow 5-Fu + Lv + OX	SLM a 3 anys = 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]	Pacients càncer rectal cT3-4 o N + .
69	Hong YS (2019)	Fase II (ADORE) Aleatoritzat obert	321	5-Fu + Lv adj vs FOLFOX adj	SLM a 6 anys = 68,2% (OX) vs 56,8 HR 0,63 IC 95% [0,43-0,92]; p = 0,18 SG a 6 anys = 78,1% (OX) vs 76,4 HR 0,73 IC 95% [0,45- 1,19]; p = 0,21	

Ref.	Autor	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Resultats	Conclusions																																																																																				
28	Van der Valk MJM (2020)	Fase III RAPIDO Aleatoritzat	920	SCRT preop (RDT 5 x 5 Gy → QT x 18 set) → TME (exptal) o bé LCRT preop (25–28 2-1,8 Gy) + CAPE → TME al cap de 6 a 10 set període d'espera → opcionals 24 set QT (protocol del centre)	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 colspan="2">preop</th> </tr> <tr> <th>n (%)</th> <th>postop n (%)</th> <th>n = 460</th> <th>n = 441</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>n = 187</th> <th></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> <tr> <td>Pèrdua peso</td> <td>3 (< 1)</td> <td>1 (< 1)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Fatiga</td> <td>14 (3)</td> <td>6 (1)</td> <td>10 (5)</td> </tr> <tr> <td>S. mano/pie</td> <td>8 (2)</td> <td>5 (1)</td> <td>4 (2)</td> </tr> <tr> <td>Tox neurol.</td> <td>20 (4)</td> <td>1 (< 1)</td> <td>16 (9)</td> </tr> <tr> <td>Sist. linf i sang.</td> <td>5 (1)</td> <td>4 (< 1)</td> <td>4 (2)</td> </tr> <tr> <td>D. cardíacs</td> <td>7 (2)</td> <td>10 (2)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Infecciones</td> <td>18 (4)</td> <td>7 (2)</td> <td>6 (3)</td> </tr> <tr> <td>D. vasculares</td> <td>39 (8)</td> <td>18 (4)</td> <td>1 (< 1)</td> </tr> <tr> <td>Tox gastroin</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sin vómitos</td> <td>19 (4)</td> <td>5 (1)</td> <td>5 (3)</td> </tr> <tr> <td>Diarrea</td> <td>81 (18)</td> <td>41 (9)</td> <td>13 (7)</td> </tr> <tr> <td>Estreñimiento</td> <td>15(3)</td> <td>5 (1)</td> <td>2(1)</td> </tr> <tr> <td>Proctitis</td> <td>8(2)</td> <td>14(3)</td> <td>1(1)</td> </tr> <tr> <td>D. abdominal</td> <td>15 (3)</td> <td>4 (1)</td> <td>3 (2)</td> </tr> <tr> <td>Otros</td> <td>20(4)</td> <td>11(2)</td> <td>3(2)</td> </tr> </tbody> </table>		Exptal	Control (LCRT)		General	SCRT preop n (%)	preop		n (%)	postop n (%)	n = 460	n = 441			n = 187		NTP febril	5 (1)	2 (< 1)	1 (< 1)	Mucositis	3 (< 1)	-	-	Pèrdua 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. cardíacs	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)	Anàlisi intermèdia de toxicitat, s'esperen els resultats principals l'any 2021. El compliment a la branca exptal va ser del 100%.
	Exptal	Control (LCRT)																																																																																								
General	SCRT preop n (%)	preop																																																																																								
n (%)	postop n (%)	n = 460	n = 441																																																																																							
		n = 187																																																																																								
NTP febril	5 (1)	2 (< 1)	1 (< 1)																																																																																							
Mucositis	3 (< 1)	-	-																																																																																							
Pèrdua 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. cardíacs	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: càncer de recte resecable; TME: exèresi total del mesorecte; a: anys; set: setmana; d: dia; F: fraccions; preop: preoperatori/neoadjuvant; adj: adjuvant/postoperatori; IC: infusió contínua; b: bol; Qx: cirurgia; AC: assaig clínic; ES: estadísticament significatiu; tox: toxicitat; RR: risc relatiu, HR: hazard ratio; OR: odds ratio; SG: supervivència global; RL: recurrència locoregional; RCp: resposta completa patològica; SLM: supervivència lliure de malaltia; SLP: supervivència lliure de progressió; SLR: supervivència lliure de recaiguda; RDT: radioteràpia; QT: quimioteràpia; QRT: quimioradioteràpia; FU: 5-fluorouracil; LV: folinat càlcic. QX = cirurgia; ADJ: adjuvància; E: estadi; SLM: supervivència lliure de malaltia; SLR: supervivència lliure de recaiguda; SG: supervivència global; RR: risc de recaiguda; EA: efectes adversos; tox: toxicitat; d: dies; a: anys; setm: setmana; QT: quimioteràpia; CCR: càncer colorectal; QRT = quimioradioteràpia. exptal; NPT = neutropènia;

B. CÀNCER DE CÒLON

L'abordatge quirúrgic es considera el tractament d'elecció en pacients amb càncer de còlon resecable en estadis (E) 0, I, II i III. La relació benefici-risc de la quimioteràpia (QT) complementària a la cirurgia depèn de l'estadi del tumor, amb la qual cosa la decisió de tractar els pacients amb QT sistèmica en adjuvència depèn de l'estadiatge.

a. Estadis 0 i I

La QT adjuvant en els pacients amb càncer de còlon en estadis 0 o I no incrementa la supervivència i, per tant, es considera que aquests pacients han de ser sotmesos a seguiment clínic després de la cirurgia, sense rebre tractament adjuvant amb QT.¹⁰⁹

b. Estadi II

El tractament adjuvant amb quimioteràpia no es recomana de forma rutinària en els pacients intervinguts de càncer de còlon estadi II. Només en pacients considerats d'alt risc (vegeu Taula) se'n pot valorar la indicació.¹¹⁰

En una metanàlisi publicada el 2004 que avaluava els resultats de set assaigs clínics aleatoritzats es va evidenciar una SG a 5 anys del 81% en pacients tractats amb QT adjuvant basada en 5-fluorouracil (FU) i del 80% en pacients que només van ser sotmesos a cirurgia ($p = 0,11$).¹¹¹

Aquests resultats coincideixen amb els obtinguts amb les dades recollides de la pràctica clínica. Una avaluació dels resultats obtinguts en pacients amb càncer de còlon en estadi II (EII), tractats o no amb QT adjuvant en la comunitat, no va mostrar diferències significatives en SG a 5 anys entre el grup tractat amb QT en adjuvència i el grup no tractat després de cirurgia (78% vs 75%, respectivament; hazard ratio (HR) de supervivència = 0,91 [IC 95% 0,77-1,09]).¹¹²

Els resultats d'un estudi del grup QUASAR on es comparen diversos règims de QT adjuvant basada en FU respecte a observació després de cirurgia en 3.239 pacients amb càncer colorectal (91% pacients en EII) van anar en sentit contrari.^{58,113} Amb una mediana de seguiment de 5,5 anys es detecta un benefici, tot i que no significatiu, en termes d'SG en els pacients tractats amb QT respecte als pacients aleatoritzats en observació. En el subgrup de pacients amb càncer de còlon EII, el risc relatiu (RR) de mort per qualsevol causa va ser de 0,86 (IC 95% 0,66-1,12) comparant el grup tractat amb QT adjuvant amb el grup observació, mentre que l'RR de recurrència va ser de 0,82 (IC 95% 0,63-1,08). Els autors conclouen que el modest benefici del tractament adjuvant observat en pacients amb càncer colorectal en EII (millora absoluta del 3-6%, IC 95% 1,0-6,0) pot ser suficient per valorar la relació benefici-risc-cost del tractament adjuvant en pacients amb càncer de còlon EII joves i d'alt risc.

Una revisió Cochrane publicada l'any 2008 va avaluar el paper de la teràpia adjuvant en aquests pacients.¹¹⁴ Partint de la premissa que el tractament adjuvant aporta uns beneficis incerts en els

pacients amb càncer de còlon resecat en EII, es va portar a terme una revisió sistemàtica de tots els assaigs clínics i metanàlisis amb dades de pacients amb càncer de còlon en EII tractats en adjuvència respecte a cirurgia sola amb l'objectiu de determinar els beneficis potencials del tractament adjuvant en SG i en supervivència lliure de malaltia (SLM). En relació a l'SG, l'RR de mort va ser de 0,96 (IC 95% 0,88-1,05) en comparar adjuvència respecte a observació. En termes d'SLM, els resultats obtinguts van ser significatius (RR = 0,83 [IC 95% 0,72-0,92]). Tot i que l'anàlisi no va detectar millores en l'SG, l'SLM en els pacients amb càncer de còlon en EII era significativament millor en els tractats amb QT complementària, de manera que es va concloure que la valoració del tractament adjuvant en els pacients en EII amb factors de risc semblava totalment raonable. Tot i així, els autors destacaven la necessitat de disposar de més estudis per definir clarament quins són els factors de risc a partir dels quals caldria seleccionar els pacients amb càncer de còlon en EII tributaris de rebre QT adjuvant.

Posteriorment s'han publicat els resultats de l'estudi MOSAIC,¹¹⁵⁻¹²⁰ un assaig clínic fase III, aleatoritzat, obert, per avaluar l'eficàcia i la seguretat d'afegir OX a FU/LV en adjuvència en 2.246 pacients amb càncer de còlon en EIII (60% dels pacients) i EII d'alt risc. Les diferents actualitzacions recullen resultats fins a 10 anys (vegeu Taula 3.). Els pacients van ser tractats amb FOLFOX4 o amb l'esquema De Gramont durant 6 mesos, l'SLM als 10 anys va ser del 67,5% i del 61,7% en els grups de FOLFOX4 i De Gramont, respectivament (HR de recaiguda 0,82 [IC 95% 0,71-0,95; p = 0,007]). L'SG global als 10 anys va ser del 71,7% i del 67,1%, respectivament (HR: 0,73 IC 95% 0,73-0,99; p = 0,043). En el subgrup de pacients amb estadi III, l'SG als 6 anys va ser del 72,9% i del 68,7% per a FOLFOX o de Gramont, respectivament (HR 0,80; IC 95% 0,65-0,97; p = 0,023). No hi va haver diferències significatives en SG a 3 anys, 6 anys ni 10 anys en el subgrup amb EII.

D'altra banda, l'estudi de Sinicrope *et al.*¹²¹ va estudiar l'associació de la recurrència del càncer colorectal amb l'incorrecte funcionament del sistema de reparació de l'ADN (DNA mismatch repair) i l'impacte de la teràpia adjuvant amb 5-fluorouracil (FU) en les variables de recurrència en pacients amb estadis II i III de càncer colorectal.

El fenomen que inicia la gènesi de la major part dels casos de càncer colorectal és la inactivació del gen APC i a partir d'aquest fet es poden donar dues vies carcinogenètiques. En la majoria de tumors apareixen inactivacions successives en gens supressors tumorals i l'activació d'alguns oncogens. Aquests casos de càncer colorectal segueixen l'anomenada via supressora o d'instabilitat cromosòmica, caracteritzada per pèrdua d'heterozigositat i aneuploidia en el material tumoral. Aproximadament un 10-15% dels càncers colorectals segueixen una via alternativa de carcinogènesi i es produeixen com a conseqüència de l'existència de mutacions en els gens que habitualment s'encarreguen de la reparació d'errors en l'ADN. D'aquesta manera, aquests gens s'inactiven i en el material genètic apareixen una multitud d'errors que condueixen a la formació d'una gran quantitat de mutacions. Per aquest motiu, aquesta via carcinogenètica s'anomena via mutadora o d'instabilitat de microsatèl·lits.

Els resultats van mostrar que els pacients amb càncer colorectal amb alteracions en el sistema de reparació de l'ADN tenien taxes més baixes de recurrència del tumor, un temps fins a la recurrència (TTR) retardat i millors taxes de supervivència, en comparació amb els càncers colorectals sense el dèficit. A més a més, el tractament adjuvant amb 5-FU va reduir les recurrències a distància en els tumors en estadi III i dèficit del sistema de reparació.

D'altra banda, diversos estudis i metanàlisis han avaluat la incidència i l'impacte pronòstic i predictiu de la inestabilitat de microsatèl·lits (MSI) en els pacients amb càncer de còlon estadis II i III.^{45,122-131} La metanàlisi de Guetz *et al.*¹²⁸ va analitzar l'impacte del tractament de QT amb fluoropirimidines en pacients amb MSI a partir de les dades de set assaigs clínics. Les xifres d'SLM i d'SG trobades van ser similars entre els pacients amb MSI elevada que van rebre QT i els que no en van rebre (SLM: HR 0,96 [IC 0,62-1,49]; SG: HR 0,70 [IC 0,44-1,09]). En canvi, una metanàlisi publicada el 2010¹³¹ va concloure, a partir de les dades de supervivència de 31 assaigs clínics, que malgrat que el tractament amb 5-FU suposava un benefici en els pacients amb estabilitat de microsatèl·lits, aquesta tendència no es confirmava en els pacients amb MSI.

D'acord amb els estudis disponibles,^{122-124,126-133} la MSI es considera un factor pronòstic positiu d'SLP i SG, especialment en l'estadi II, i alhora un factor predictiu negatiu de resposta al tractament amb 5-FU en aquests pacients. Cal tenir en compte que en els estadis T4 l'evidència disponible del benefici/risc de la QT amb MSI no és conclouent.

A partir del que hem exposat prèviament, i amb les dades actualment disponibles, no es recomana l'administració de QT adjuvant de forma rutinària en els pacients amb càncer de còlon EII, especialment en els pacients amb MSI.

Malgrat tot, d'acord amb les recomanacions de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO),¹³⁴ de l'ESMO (<https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Early-Colon-Cancer/eUpdate-Early-Colon-Cancer-Treatment-Recommendations>) i de l'American College of Pathologists,^{135,136} i a partir del suport indirecte obtingut dels resultats en pacients amb càncer de còlon en EIII, s'ha proposat que la QT adjuvant podria ser beneficiosa en pacients amb càncer de còlon EII i, com a mínim, davant d'algun dels factors de risc recollits a la Taula i en absència d'IMS. Així doncs, en aquesta població estaria indicada la valoració de QT adjuvant (FU o capecitabina). L'addició d'oxaliplatí es podria considerar en els pacients de molt alt risc (tumors sense IMS i T4 o amb més d'un factor de risc), atès el benefici derivat de l'estudi MOSAIC, encara que no fos estadísticament significatiu. En els T4 MSI es recomana discutir les evidències disponibles amb el pacient i, en cas d'iniciar tractament quimioteràpic, aquest s'ha de basar en un doblet i mai només en fluoropirimidines.

Respecte a la determinació de la IMS en tumor, es recomana practicar l'anàlisi per immunohistoquímica de les proteïnes MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2 o l'estudi molecular per PCR, tenint en compte que el panell de cinc marcadors mononucleòtids (BAT-25, BAT-26, NR-21, NR-24, NR-27) és el que presenta més sensibilitat.¹³⁷

Taula 3. Factors de mal pronòstic en el càncer de còlon després de resecció quirúrgica

Estadi T4
Nombre de ganglis extrets i examinats < 12
Histologia poc diferenciada (grau 3)
Invasió venosa, limfàtica o perineural extramural
Perforació intestinal
Oclusió intestinal (segons ESMO)
marge positiu (segons NCCN)

RECONAMACIÓ

El tractament adjuvant està indicat en els pacients amb càncer de còlon en estadi II que presenten un dels factors de risc següents com a mínim: T4, grau 3, invasió venosa, limfàtica o perineural extramural, perforació intestinal o ganglis extrets < 12 (nivell d'evidència IA).

Es recomana tractar amb quimioteràpia adjuvant durant 6 mesos els pacients amb càncer de còlon estadi II considerats d'alt risc segons els criteris anteriors, d'acord amb l'algorisme següent (consens d'experts):

- o Esquema d'elecció:[◇] De Gramont* x 12 cicles (nivell d'evidència IA).
- o FOLFOX6 x 12 cicles. Opció amb evidència no conclouent; s'ha de discutir amb el pacient.*
Primera opció en els T4 (nivell d'evidència VB). Alternativa: CAPOX x 8 cicles (4 mesos) (nivell d'evidència VB).
- o Si hi ha contraindicació:
 - A l'oxaliplatí: De Gramont x 12 cicles (nivell d'evidència IA).
 - Perquè no hi ha possibilitat d'utilitzar un catèter intravenós: capecitabina (dies 1-14, cada 21 dies x 8 cicles) (nivell d'evidència IA).

* Estudi mosaic, resultats negatius respecte a l'addició d'oxaliplatí en els estadis II.

** El tractament quimioteràpic no es recomana en cas d'MSI, tot i la presència de factors de risc, excepte a l'estadi T4, en què el cas s'ha de valorar amb el pacient.

◇ S'ha de recomanar sempre el tractament amb oxaliplatí en els MSI en què es decideixi administrar QT segons el criteri clínic de risc (T4). En el cas d'MSS amb algun criteri de risc no es disposa d'evidència conclouent sobre el benefici d'afegir oxaliplatí (hi ha tendència no significativa al mosaic en els estadis II amb criteris de risc). No obstant això, se'n pot valorar l'ús en els T4 estables.

c. Estadi III

v. Quimioteràpia basada en 5-fluorouracil

La base del tractament sistèmic adjuvant del càncer de còlon és l'FU. Al començament dels anys noranta, l'interès per la QT adjuvant va adquirir una nova dimensió a partir dels bons resultats obtinguts amb els anomenats moduladors de l'activitat de l'FU: levamisol (LEV) i folinat càlcic (LV).

Per tal de comparar l'efecte modulador de LEV i LV en termes d'eficàcia clínica, es va dissenyar l'estudi INT-0089, fase III, aleatoritzat, que va comparar tres règims de QT adjuvant durant 6-8 mesos (esquema Mayo, esquema Roswell Park, esquema Mayo + LEV [vegeu definició dels esquemes a l'annex 2]), prenent com a comparador el règim fins aleshores considerat estàndard de FU + LEV durant 1 any, en 3.561 pacients amb càncer de còlon (80% EIII).^{37,38} Es va observar que el grup tractat sense LV presentava resultats inferiors.

Els resultats de l'estudi del grup QUASAR, comparatiu 2 x 2 que avaluava l'impacte en la supervivència de l'adjuvència amb altes dosis d'LV i amb l'addició de LEV, van arribar a conclusions similars.¹³⁸

André *et al.* van dissenyar l'estudi GERCOR 96.1, en el qual van aleatoritzar 905 pacients amb càncer de còlon EII i EIII (57%) amb l'objectiu de comparar l'eficàcia i la seguretat de dos règims d'administració d'FU i de determinar la durada òptima del tractament adjuvant.^{139,140}

Van comparar FU en infusió a l'esquema De Gramont amb l'administració en bol en l'anomenat esquema Mayo modificat i l'administració d'ambdós règims durant 24 o 36 setmanes. Després d'un seguiment de 6 anys de mediana, no es van evidenciar diferències significatives entre l'esquema De Gramont i el Mayo modificat en termes d'SLM (HR = 1,01[IC 95% 0,81-1,27]) ni d'SG (HR = 1,02[IC 95% 0,77-1,34]), com tampoc entre les dues durades de tractament avaluades (SLM 24 vs 36 setmanes: HR = 0,97[IC 95% 0,77-1,22]; SG: HR = 1,11[IC 95% 0,84-1,45]), però la tolerabilitat va ser significativament millor en el grup tractat amb FU en infusió (toxicitat global de l'esquema De Gramont vs Mayo modificat, $p < 0,001$).

De manera similar, en l'estudi PETACC-2 també es va plantejar la hipòtesi segons la qual FU en infusió podia ser més actiu i menys tòxic que administrat en forma de bol en el tractament adjuvant en càncer de còlon EIII.¹⁴¹

L'esquema de QT adjuvant amb 5-fluorouracil en infusió, combinat amb folinat càlcic, durant 24 setmanes, és un règim d'administració tan efectiu com 5-fluorouracil administrat en bol (esquema Mayo), però menys tòxic i, per tant, potencialment més ben tolerat (IA).

Combinació amb altres agents quimioteràpics

L'estratègia per millorar la teràpia adjuvant en el càncer de còlon ha consistit a avaluar la incorporació de nous agents quimioteràpics als esquemes de tractament.

En aquest sentit, i després de demostrar l'eficàcia en el càncer colorectal metastàtic, es va voler establir l'efecte de l'addició d'oxaliplatí (OX) a la combinació FU en infusió/LV en el context adjuvant, en pacients amb càncer de còlon EII-III. Així, es va dissenyar l'estudi MOSAIC, un assaig clínic fase III, aleatoritzat, obert, per avaluar l'eficàcia i la seguretat d'afegir OX a FU/LV en adjuvència en 2.246 pacients amb càncer de còlon en EII i EIII (60%).¹¹⁶

Els pacients van ser tractats amb FOLFOX4 o amb l'esquema De Gramont durant 6 mesos, de manera que en el subgrup de pacients EIII, l'SLM als 3 anys va ser del 72,2% i del 65,3% en els grups FOLFOX4 i De Gramont (HR de recaiguda 0,76 [IC 95% 0,62-0,92]), i als 4 anys, del 69,7% i del 61,0%, respectivament (reducció del 25% en el risc relatiu de recaiguda a 4 anys).¹¹⁷ No hi va haver diferències significatives en SG a 3 anys (en el subgrup amb EIII, HR de mort = 0,86 [IC 95% 0,66-1,11]), que sí es van observar en l'actualització dels resultats als 6 anys de seguiment (en el subgrup EIII, HR de mort amb FOLFOX4 vs De Gramont = 0,80 [IC 95% 0,66-0,98]).¹¹⁸ En segon lloc, l'assaig clínic NSABP C-07, publicat l'any 2007, va aleatoritzar 2.407 pacients amb càncer de còlon EII i EIII (71%) a rebre QT adjuvant amb l'esquema Roswell Park (RP) amb o sense OX durant 24 setmanes.^{142,143}

Amb una mediana de seguiment de 42,5 mesos, la probabilitat d'SLM a 4 anys va ser significativament millor en el grup tractat amb FLOX (en tota la població estudiada, 73,2% vs 67,0%, HR = 0,80 [IC 95% 0,69-0,93]), en una magnitud similar a l'observada a l'estudi MOSAIC (24% vs 20% de reducció del risc de recaiguda en la cohort sencera), malgrat que l'FU en aquest cas es va administrar en bol.

L'addició d'OX als esquemes de QT d'ambdós estudis va comportar un augment de toxicitat. L'estudi MOSAIC va reportar més neuropatia perifèrica de grau 3 associada a OX que l'NSABP C-07: 12,4% dels pacients amb FOLFOX4 (vs 0,2% en el grup de De Gramont) i 8,2% dels pacients amb FLOX (vs 0,7% amb l'esquema RP). Tot i així, al cap d'un any d'acabar la teràpia, la neuropatia persistia només en l'1,1% dels pacients tractats amb FOLFOX4 i en el 0,5% dels pacients tractats amb FLOX, en cadascun dels dos assaigs clínics. En els resultats actualitzats de l'estudi MOSAIC, entre els pacients que van rebre oxaliplatí la incidència de neuropatia perifèrica sensorial de grau 3 als 12 mesos d'acabar el tractament va ser de l'1,3% i del 0,7% als 48 mesos.¹¹⁹

L'addició d'OX també es va associar a un increment de neutropènia grau 3-4 (41,1% dels pacients amb FOLFOX4 en el MOSAIC vs 4,7% en el grup de De Gramont, $p < 0,001$) i diarrea grau 3-4 (10,8% amb FOLFOX4 en el MOSAIC vs 6,6% dels pacients amb l'esquema De Gramont, $p < 0,001$; a l'NSABP C-07: 38% en el grup FLOX vs 32% amb l'esquema RP, $p = 0,003$).

A la pràctica clínica, l'esquema FOLFOX4 es considera equivalent a l'esquema FOLFOX6 tant en el context d'adjuvència com en la malaltia metastàtica (consens d'experts, VB).

L'addició d'oxaliplatí als esquemes de quimioteràpia basada en 5-fluorouracil incrementa l'eficàcia del tractament adjuvant en el càncer de còlon en estadi III, segons els beneficis observats en termes de supervivència lliure de malaltia, tot i augmentar-ne la toxicitat fonamentalment de tipus neurosensorial. A partir de l'experiència d'ús en càncer colorectal metastàtic, es van iniciar diversos estudis per determinar el paper de la combinació de FU/LV amb irinotecan (IRI) en adjuvència de càncer de còlon que, contrastant amb els bons resultats obtinguts amb la combinació d'OX + FU/LV, no van assolir els objectius esperats.^{144,145}

Els resultats negatius obtinguts amb l'addició d'irinotecan als esquemes de quimioteràpia adjuvant basada en 5-fluorouracil en el càncer de còlon són suficients per no considerar-lo com a alternativa vàlida de tractament en aquest context (IA).

En la línia de la conclusió de l'estudi CALGB 89803 s'emmarca l'experiència amb raltitrexed (Ralti) en adjuvència de càncer de còlon. Davant dels bons resultats d'eficàcia i seguretat en el càncer colorectal metastàtic, es va dissenyar l'estudi PETACC-1 que pretenia comparar raltitrexed amb l'esquema Mayo en adjuvència.¹⁴⁶ L'assaig va ser tancat prematurament quan només s'hi havien inclòs 1.838 pacients dels 2.800 inicialment previstos, a causa de l'excés de mortalitat associada al grup en estudi (1,9% vs 0,8% en el grup control). Malgrat tot, alguna publicació aporta dades positives sobre el possible paper de raltitrexed en l'adjuvència del càncer de còlon en pacients amb contraindicació a FU.¹⁴⁷

vi. Fluoropirimidines orals

Després de demostrar l'equivalència terapèutica respecte a l'esquema Mayo en càncer colorectal metastàtic, l'estudi X-ACT va avaluar-ne l'eficàcia i seguretat en el context adjuvant en 1.987 pacients amb càncer de còlon EIII tractats amb capecitabina respecte a l'esquema Mayo durant 24 setmanes.¹³³ La capecitabina va ser com a mínim tan efectiva com el tractament control (SLM a 3 anys de capecitabina respecte a l'esquema Mayo, 64% respecte a 61%, SG a 3 anys 81% respecte a 78%), però es va associar a menys EA (diarrea, nàusees i vòmits, estomatitis, neutropènia) ($p < 0,001$). Tot i així, la capecitabina va produir, de manera significativa, més incidència de síndrome mà-peu i hiperbilirubinèmia de grau ≥ 3 .

Sobre la base d'aquests resultats, la capecitabina ha demostrat ser terapèuticament equivalent i relativament més ben tolerada que l'administració mensual d'FU en bol/LV en el tractament del càncer de còlon EIII en adjuvència. Val a dir, però, que l'esquema Mayo no es considera actualment l'estàndard de tractament en el càncer de còlon. Per tant, calia determinar si aquesta superior tolerabilitat de la capecitabina observada a l'estudi X-ACT es mantindria en comparar-la amb un esquema d'FU més ben tolerat (p. ex., FU en infusió, esquema RP) i si el millor perfil cost-eficàcia

persistiria en combinació amb altres agents quimioteràpics (com OX) i comparat amb l'esquema actualment considerat estàndard (FOLFOX4).

L'estudi NO16968 de Haller *et al.*¹³⁴ respon parcialment a aquesta pregunta, atès que avalua l'eficàcia i seguretat de XELOX respecte a FU en bol/LV (esquemes Mayo o RP) en 1.886 pacients amb càncer de còlon EIII en adjuvència. Els resultats ja indicaven la superioritat de l'esquema CAPOX respecte al tractament comparador (LV/FU) pel que fa a SLM (als 3 anys, 71% vs 67%, HR 0,80 [IC 95% 0,69-0,93]) i a l'SLR (HR 0,78 [IC 95% 0,67-0,92]). Amb una mitjana de seguiment de 74 mesos (52), l'SLM mitjana era del 63% amb XELOX i del 56% per a FU/LV (HR 0,80 (IC 95% 0,69-0,93)). En termes de reducció del risc de mort, amb les dades disponibles en SG amb un seguiment de 83 mesos de mitjana, l'HR per SG va ser de 0,83 (IC95% 0,70–0,99; p = 0,0367 (73% amb XELOX i 67% amb FU/FA). Els HR no es van modificar després d'ajustar les dades segons les variables d'estratificació i pronòstic tant per a l'SLM (HR = 0,79, IC 95%, 0,68-0,91) com per a l'SG (0,84, IC 95%, 0,71-1,00).¹⁰²

Respecte a la toxicitat, Schmoll *et al.* van reportar inicialment la seguretat de CAPOX amb l'administració d'FU en bol/LV (esquemes Mayo o RP) en 1.864 pacients dels 1.886 finalment inclosos amb càncer de còlon EIII en adjuvència.¹³⁵ Els resultats de toxicitat disponibles a partir de les dades actualitzades coincideixen amb les troballes inicials.⁵² Comparat amb l'esquema Mayo, CAPOX es va relacionar amb menys efectes adversos hematològics grau ≥ 3 però amb més alteracions gastrointestinals. En canvi, respecte a l'esquema RP, CAPOX es va associar a menys toxicitat gastrointestinal grau ≥ 3 però a més efectes adversos hematològics grau ≥ 3 . Tal com era previsible i de manera similar a l'observat a l'estudi MOSAIC, la toxicitat neurosensorial i la síndrome mà-peu van ser més freqüents en el grup tractat amb CAPOX (neurotoxicitat grau 3-4, 11,2% vs 0,1%).

Per tant, d'acord amb l'evidència disponible, tant la combinació capecitabina + oxaliplatí, com la capecitabina en monoteràpia poden ser considerades alternatives vàlides en el tractament adjuvant del càncer de còlon estadi III (nivell d'evidència IIA).

iii. Anticossos monoclonals

El paper dels anticossos monoclonals inhibidors del receptor del factor de creixement epidèrmic (EGFR) (cetuximab [cetuximab]) i dels inhibidors de l'angiogènesi (bevacizumab [BV]) en el tractament adjuvant del càncer de còlon s'ha avaluat en quatre assaigs clínics (dos amb cetuximab i dos amb bevacizumab) en combinació amb QT sistèmica.¹⁴⁸

En aquest sentit, s'han publicat els resultats de l'estudi NSABP-C-08¹⁴⁹ en què es comparava l'esquema FOLFOX6 amb l'esquema BV-FOLFOX6. La combinació amb l'anticòs no va millorar significativament l'SLP i, per tant, els autors recomanen no utilitzar el fàrmac en el context adjuvant. D'altra banda, els resultats de l'estudi AVANT⁵⁸ van indicar que l'ús de BV no suposava cap benefici quant a SLP ni SG. Respecte a l'ús de cetuximab, el resultat de l'estudi de fase III NCCTG N0147¹⁵⁰ ha estat negatiu i, d'altra banda, s'està esperant la publicació dels resultats de l'estudi PETACC8.¹⁵¹

Ambdós estudis comparaven l'eficàcia de la combinació cetuximab amb FOLFOX4 respecte a l'esquema FOLFOX en pacients amb càncer de còlon estadi III wild type.

Actualment, d'acord amb l'evidència disponible, es recomana no incloure l'ús d'inhibidors del receptor del factor de creixement epidèrmic ni d'inhibidors de l'angiogènesi en l'adjuvència del càncer de còlon. La Taula 3. recull els resultats dels principals estudis que han avaluat diversos esquemes de QT adjuvant en el càncer de còlon en estadis II-III.

ii. Tractament adjuvant en el pacient d'edat avançada

Malgrat que gairebé el 75% dels pacients diagnosticats de càncer de còlon tenen més de 65 anys, aquest grup de població ha estat poc representat en els assaigs clínics i històricament s'ha debatut si calia tractar amb QT adjuvant els càncers de còlon resecats en pacients ancians.¹⁴⁸ L'eficàcia i la seguretat del tractament adjuvant en pacients de més de 70 anys són controvertides ja que trobem dades contradictòries sobre el balanç risc-benefici del tractament adjuvant en aquests pacients.¹⁵² Tot i això, actualment es considera que la QT adjuvant és l'aproximació estàndard pels pacients amb càncer de còlon resecat amb alt risc de recurrència.

Una metanàlisi amb dades de set assaigs clínics fase III, amb 3.351 pacients amb càncer de còlon resecable EII-III, tractats o no amb QT adjuvant (FU/LV o FU/LEV), demostra que el tractament complementari té un efecte significativament positiu en l'SG i en l'SLR, independentment de l'edat del pacient.¹⁵³ No s'observa interacció significativa entre l'edat i l'eficàcia del tractament, ni tampoc un increment significatiu de toxicitat en el grup de pacients de més de 70 anys. Els beneficis en supervivència de la teràpia adjuvant són superiors als 4-5 anys de seguiment, tant en els pacients < 70 anys com en els ≥ 70 anys, la qual cosa suggereix que la decisió de tractar els pacients ancians amb QT adjuvant podria dependre, en part, de l'esperança de vida, i obviar l'adjuvència en aquells pacients amb càncer de còlon i esperança de vida de pocs anys.

Goldberg *et al.* van dur a terme una altra avaluació de l'eficàcia i la seguretat del tractament adjuvant, en aquest cas amb FOLFOX4, respecte a altres règims de QT adjuvant basada en FU, en pacients ancians amb càncer colorectal.¹⁵² Van analitzar retrospectivament quatre assaigs clínics aleatoritzats amb FOLFOX4 en adjuvència,^{116,154,155} incloent-hi 3.742 pacients amb càncer colorectal EII-III, i van observar que el benefici de FOLFOX4 respecte al grup control no era significativament diferent segons l'edat (SLM amb FOLFOX4 vs control: HR = 0,70 en < 70 anys i 0,65 en ≥ 70 anys, p = 0,42; SG amb FOLFOX4 vs control: HR = 0,77 en < 70 anys i 0,82 i ≥ 70 anys, p = 0,79). L'edat tampoc s'associava a una incidència superior d'efectes adversos neurològics severes, diarrea, nàusees/vòmits, infecció ni toxicitat global grau ≥ 3 (63% en < 70 anys vs 67% en ≥ 70, p = 0,15). Només la incidència de toxicitat hematològica grau ≥ 3 va ser significativament superior en el grup de pacients ancians (neutropènia [43% vs 49%, p = 0,04], trombocitopènia [2% vs 5%, p = 0,04]).

En aquest mateix sentit, en una anàlisi recent de l'estudi NO16968 de Haller *et al.*,¹⁵⁶ que avaluava l'eficàcia i seguretat de XELOX respecte a FU en bol/LV (esquemes Mayo o RP) per grups d'edat, no es van trobar diferències segons l'edat. La magnitud del benefici va ser similar tant en els majors com en els menors de 70 anys (HR 0,79 (0,66-0,94) per als pacients < 70 anys i HR 0,87 (0,63-1,18) per als de ≥ 70 anys.¹⁵⁶

En sentit contrari a aquests resultats, McCleary i col.¹⁵⁷ van analitzar la base de dades ACCENT, que inclou el MOSAIC i l'NSABP-C07, dos assaigs que aleatoritzen l'oxaliplatí, per tal de determinar l'impacte de l'edat en la xifra de recurrències i de mortalitat en pacients amb càncer de còlon EII/III. Es van incloure a l'anàlisi més de 12.500 pacients (75% estadi III) de sis assaigs clínics diferents, en els quals es comparava el tractament adjuvant amb combinacions endovenoses d'FU amb irinotecan, oxaliplatí i FU oral (tegafur o capecitabina). Dels pacients analitzats, 10.499 eren menors de 70 anys i 2.170 majors de 70 anys. Es van observar diferències estadísticament significatives en SG i SLP a favor del braç experimental en els pacients < 70 anys, però no en els de > 70 anys, independentment de si el comparador era un esquema basat en oxaliplatí, en irinotecan o en FU oral. El percentatge de morts en ambdós braços va ser similar. Tanmateix, i respecte de la comparació entre l'administració oral i endovenosa d'FU, l'estudi va concloure que en cas d'haver-hi diferències entre ambdues formes d'administració, aquestes serien clínicament irrellevants.

En definitiva, tant l'anàlisi de subgrups de l'estudi MOSAIC¹¹⁹ com el de la base de dades ACCENT¹⁵⁸ van demostrar que l'edat suposava un factor predictiu de resposta, de manera que el benefici del tractament amb oxaliplatí en adjuvència era clar en pacients menors de 65 anys en l'estudi MOSAIC (70 anys en el cas de l'ACCENT) però no es mantenia en els majors d'aquesta edat.

La quimioteràpia adjuvant basada en 5-fluorouracil millora la supervivència en els pacients ancians amb càncer de còlon en estadi III de manera similar als pacients joves, sense comportar un increment significatiu de la toxicitat. Per tant, també se'ls ha d'oferir tractament adjuvant (IA).

Hi ha dades contradictòries sobre el benefici del tractament amb oxaliplatí en pacients de > 65 anys. Per tant, aquesta combinació no es considera de primera elecció i cal valorar el balanç benefici-risc d'utilitzar-la en aquests pacients.

iii. Inici de la QT adjuvant després de la cirurgia

El temps transcorregut entre la cirurgia i l'inici de la QT adjuvant afecta la supervivència dels pacients. En una anàlisi epidemiològica publicada per Hershman *et al.* es van avaluar dades de 4.382 pacients de més de 65 anys amb càncer de còlon que havien estat tractats en adjuvència i es va observar que un retard en l'inici de la QT s'associava a un increment de la mortalitat per càncer i de la mortalitat global.¹⁵⁹ Concretament, el retard en l'inici de l'adjuvència es va associar a un increment del 50% en la mortalitat específica per càncer (HR = 1,5 [IC 95% 1,2-1,9]). Respecte a l'interval de temps de referència entre la cirurgia i l'inici de la QT adjuvant < 1 mes, els intervals de 2-3 mesos es van associar

a un augment de més del 40% en el risc de mort per qualsevol causa (HR = 1,42 [IC 95% 1,15-1,74]), i quan el retard va ser > 3 mesos, la mortalitat global es va incrementar més del 60% (HR = 1,62 [IC 95% 1,31-2,0]).

Durada del tractament adjuvant en el càncer de còlon estadi III (3 vs 6 mesos)

La IDEA Collaboration es va constituir en una col·laboració internacional d'investigadors clínics i estadístics de sis assaigs de fase III aleatoritzats: SCOT, TOSCA, CALGB/SWOG 80702, IDEA France, ACHIEVE i HORG.

L'objectiu de l'estudi era avaluar la no-inferioritat del tractament adjuvant basat en oxaliplatí de 3 mesos respecte al tractament de 6 mesos en pacients amb càncer de còlon estadi III utilitzant un disseny prospectiu i un pooled analysis en paral·lel de les dades individuals dels pacients de cadascun dels sis assaigs aleatoritzats fase III.

Un total de 12.834 pacients van ser inclosos en aquest estudi i l'endpoint primari va ser l'SLM a 3 anys. Després d'un seguiment mitjà de 41,8 mesos, les taxes d'SLM a 3 anys eren del 74,6% (95% CI, 73,5-75,7) en el grup de 3 mesos de tractament i del 75,5% (95% CI, 74,4-76,7) en el grup de 6 mesos.

Basant-se en l'anàlisi estadística de la població d'intenció de tractament modificada per a tota la cohort de pacients dels sis assaigs clínics aleatoritzats, la no-inferioritat de 3 mesos versus 6 mesos de tractament no es va confirmar (HR 1,07; 95% CI, 1,00-1,15; p [per a la no-inferioritat de tractament de 3 mesos] = 0,11; p [per superioritat de la teràpia de 6 mesos] = 0,045). No obstant això, cal assenyalar que la diferència en 3 anys pel que fa a SLM va ser només del 0,9%.

L'anàlisi de subgrups va demostrar que la QT tipus CAPOX durant 3 mesos no era inferior a la de 6 mesos CAPOX (HR, 0,95; 95% CI, 0,85-1,06), amb taxes d'SLM a 3 anys del 75,9% i el 74,8%, respectivament. En contrast amb CAPOX, la QT tipus FOLFOX de 6 mesos va ser superior a la FOLFOX de 3 mesos (HR, 1,16; 95% CI, 1,06-1,26; p [per a la superioritat de tractament de 6 mesos] = p,001), amb taxes d'SLM a 3 anys del 76,0% i el 73,6%, respectivament.

Es va fer una anàlisi estratificant els pacients d'acord amb la T i N. Per a pacients amb risc baix (T1, T2, o T3 i N1), el tractament de 3 mesos amb els tractaments combinats de CAPOX i FOLFOX no va ser inferior al de 6 mesos. Les taxes d'SLM a 3 anys van ser gairebé idèntiques: 83,1% i 83,3%, respectivament (HR, 1,01; 95% CI, 0,90-1,12). Tanmateix, els pacients d'alt risc (T4, N2, o tots dos) van demostrar una millor taxa d'SLM a 3 anys quan es van tractar durant 6 mesos. Les taxes d'SLM a 3 i 6 mesos van ser del 62,7% i del 64,4%, respectivament (HR, 1,12; 95% CI, 1,03-1,23; p [per superioritat] = 0,01). En pacients de risc baix (T1, T2, o T3 i N1), el tractament de CAPOX de 3 mesos no va ser inferior al tractament de CAPOX de 6 mesos; la taxa d'SLM a 3 anys va ser del 85,0% vs el 83,1%, respectivament (HR, 0,85; 95% CI, 0,71-1,01). En canvi, en pacients d'alt risc, el tractament amb FOLFOX durant 6 mesos va ser superior a 3 mesos de FOLFOX. La taxa d'SLM a 3 anys per al

tractament de 3 mesos va ser del 61,5% i per al tractament de 6 mesos del 64,7% (HR, 1,20; 95% CI, 1,07-1,3).

La incidència de toxicitat, incloent-hi diarrea, neutropènia, trombocitopènia, nàusees, mucositis, fatiga i la síndrome mà-peu, va ser significativament inferior en el grup de tractament de 3 mesos. La neurotoxicitat grau ≥ 2 durant el tractament actiu i en el mes posterior al cessament del tractament també va ser substancialment inferior en el grup de 3 mesos (16,6% amb FOLFOX i 14,2% amb CAPOX) que en el grup de 6 mesos (47,7% amb FOLFOX i 44,9% amb CAPOX).

Els investigadors de l'estudi IDEA van concloure que la no-inferioritat del tractament de 3 mesos no es va confirmar en la població general dels pacients amb estadi III de càncer de còlon que van rebre tractament adjuvant amb FOLFOX o CAPOX. No obstant això, en pacients tractats amb CAPOX, el tractament de 3 mesos va ser tan eficaç com el de 6 mesos en pacients de baix risc (T1, T2, o T3 i N1).

RECOMANACIÓ

En pacients amb càncer de còlon resecat en estadi III, recomanem la quimioteràpia adjuvant amb fluoropirimidines més oxaliplatí amb una durada de 6 mesos (FOLFOX6 x 12 cicles o CAPOX x 8 cicles) (nivell d'evidència IA).

En pacients geriàtrics i pacients amb contraindicacions s'ha d'evitar la utilització d'oxaliplatí.
(vegeu

Annex 3.

Taula 3. Estudis amb QT adjuvant en càncer de còlon en estadiatge II-III

Ref.	Autor	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Resultats	Conclusions
160	André T <i>et al.</i> (2004)	Estudi MOSAIC Fase III, aleatoritzat	2.246 E II - III	FOLFOX4 vs De Gramont	SLM a 3a 78,2% (IC 95% 75,6-80,7) vs 72,9% (IC 95% 70,2-75,7) HR 0,77 (p = 0,002)	FOLFOX4 produeix una millora significativa en SLM a 3a comparada amb l'esquema De Gramont, amb una reducció del 23% del risc de recaiguda.
117	De Gramont A <i>et al.</i> (2005)	Estudi MOSAIC Fase III, aleatoritzat	2.246 E II - III	Actualització a 4 a	Reducció del 24% del risc de recaiguda (p = 0,0008)	Es manté una millora significativa de FOLFOX4 en SLM a 4 anys comparada amb l'esquema De Gramont.
118	De Gramont A <i>et al.</i> (2007)	Estudi MOSAIC Fase III, aleatoritzat	2.246 E II - III	Actualització a 6 a	SG 78,5% vs 75,8% HR 0,85 (IC 95% 0,71-1,01)	Es manté el benefici de FOLFOX4 en adjuvència, especialment en EIII.
119	André T <i>et al.</i> (2009)	Estudi MOSAIC Fase III, aleatoritzat	2.246 E II - III	Resultats finals estudi (6 a)	SLM a 10a 73,3% vs 67,3% HR 0,80 (IC 95% 0,68-0,93) (p = 0,003) SG a 6a 72,9% vs 68,7% HR 0,80 (IC 95% 0,65-0,97) (p = 0,023)	No s'observen diferències en SG en EII. La freqüència de neuropatia perifèrica grau 3 en pacients tractats amb oxaliplatí va ser del 1,3% 12 mesos després del tractament i de 0,7% als 48 mesos.
120	André T <i>et al.</i> (2015)	Estudi MOSAIC Fase III, aleatoritzat	2.246 E II - III	Resultats de l'estudi a 10 anys	SLM a 10a 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) Resultats en estadi II SLM 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) Resultats en estadi III SLM 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)	Continuen sense observar-se diferències en SG en EII.
134	Benson AB <i>et al.</i> (2004)	Recomanacions de l'ASCO en QT adjuvant en pacients E II			No es recomana l'administració de QT adjuvant de manera rutinària a tots els pacients EII. S'ha de considerar el tractament en pacients EII amb factors de risc: ganglis mal mostrejats, lesions T4, perforació o obstrucció intestinal, histologia poc diferenciada.	
135	Compton C <i>et al.</i> (2000)	Document de consens del College of American			Factors de risc: pT, pN, < 12 ganglis examinats, invasió venosa, limfàtica o perineural, marges quirúrgics positius, CEA preoperatori elevat, histologia de grau 3.	

Ref.	Autor	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Resultats	Conclusions
		Pathologists sobre factors pronòstic en CCR				
138	QUASAR (2000)	Estudi comparatiu 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 mort 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: SG a 3 a 69,4% vs 71,5%. OR de mort 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)	La inclusió de levamisol en els règims de QT no retarda la recurrència ni millora la supervivència. Dosis superiors de LV no aporten benefici extra respecte al règim amb dosis baixes.
141	Carrato A <i>et al.</i> (2006)	Fase III, aleatoritzat	1.601 E III	Esquema Mayo vs FU en infusió	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)	Els esquemes amb FU en infusió no milloren la SLR ni l'SG comparats amb l'esquema Mayo amb FU en bol, però són menys tòxics.
161	André T <i>et al.</i> (2003)	Estudi GERCOR 96.1 Fase III, aleatoritzat, comparatiu 2 x 2	905 E II - III	De Gramont vs esquema Mayo modificat, 24 vs 36 setm	- De Gramont vs Mayo modificat: SLM 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 setmanes: SLM: HR 0,94 (IC 95% 0,74-1,21) SG: HR 1,276 (IC 95% 0,904-1,801)	No s'observen diferències significatives en termes d'SLM ni SG, tot i que es detecta una tendència lleugerament pitjor en SG en el grup de De Gramont i en el grup tractat 36 setm. L'esquema De Gramont és menys tòxic que el Mayo modificat.
140	André T <i>et al.</i> (2007)	Estudi GERCOR 96.1 Fase III, aleatoritzat, comparatiu 2 x 2	905 E II - III	Actualització a 6 a	- De Gramont vs Mayo modificat: SLM 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 setmanes: SLM: 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 s'observen diferències significatives en termes d'SLM ni SG.
162	Kuebler J <i>et al.</i> (2007).	Estudi NSABP C-07 Fase III, aleatoritzat,	2.407 E II – III	FLOX vs RP	SLM a 4 a 73,2% vs 67% HR 0,80 (IC 95% 0,69-0,93)(p < 0,004) Neurotox grau 3: 8,2% vs 0,7% (p < 0,001) Diarrea grau 3-4: 38% vs 32% (p = 0,003)	FLOX redueix un 20% el risc de recaiguda. L'addició d'oxaliplatí a RP setmanal millora significativament l'SLM en pacients amb càncer de còlon EII-III.
143	Land S <i>et al.</i> (2007)	Estudi NSABP C-07 Fase III, aleatoritzat	2.492 E II – III	Comparació de neurotoxicitat	Neurotox expressada pels pacients: grup FLOX > grup RP durant els 18 mesos de seguiment (p < 0,0001)	Oxaliplatí es relaciona significativament amb l'aparició de neurotoxicitat, més freqüent a les mans a l'inici del seguiment i més duradora als peus (seguiment fins a 18 mesos).
163	Saltz L <i>et al.</i> (2007)	Fase III, aleatoritzat	1264 E III	RP vs IFL	SG a 5 a 71% vs 68% SLM a 5 a 61% vs 59%	L'addició d'irinotecan no aporta millores en SG ni SLM, mentre sí que augmenta la toxicitat letal i no letal.

Ref.	Autor	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Resultats	Conclusions
145	Van Cutsem E <i>et al.</i> (2005)	Fase III, aleatoritzat	2124 E III	Infusió FU + LV ± irinotecan	SLM a 3 a: 60,3% vs 63,3% (p = 0,09)	L'addició d'irinotecan no aporta beneficis significatius
					- SLP/SLM < 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	
164	Twelves C <i>et al.</i> (2005)	Estudi X-ACT Fase III, aleatoritzat	1.987 E III	Cape 14d c/21 x 8 cicles vs esquema Mayo x 6 cicles	SLM 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 és almenys tan efectiva com FU/LV en termes d'SLM, però superior en SLR (p = 0,04). L'SG no va ser significativament diferent entre els grups de tractament (p = 0,07). Cape es relaciona amb menys toxicitat grau 3-4 que RP (p < 0,001).
165	Cassidy J <i>et al.</i> (2006)	Estudi X-ACT Estudi farmacoeconòmic	1.987 E III		Cape redueix un 57% els costos de tractament (adquisició i administració) i > 75% els costos socials. Requereix menys fàrmacs/hospitalitzacions derivats dels EA	Cape és una teràpia dominant respecte a FU/LV des d'un punt de vista social i sanitari: obté resultats clínics com a mínim iguals que FU/LV, a un cost inferior.
156, 166	Haller <i>et al.</i> (2010) Schmoll (2012) NO16968	Fase III, aleatoritzat	1.886 EIII	CAPOX vs esquema Mayo/RP	SLM a 57 m: 71% vs 67% HR 0,80 [0,69-0,93] p = 0,0045 SLM a 4 a: 68,4% vs 62,3% SLM a 5 a: 66,1% vs 59,8% SLM 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 7a: 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)	L'addició d'oxaliplati a capecitabina aporta millores significatives en SG i també millora l'SLR i l'SLM. El benefici es manté en els pacients > 70 anys.
167	Schmoll HJ <i>et al.</i> (2007)	Fase III, aleatoritzat	1.864 E III	CAPOX vs esquema Mayo/RP	Tox grau 3-4: 55% vs 47% Menys diarrea, alopecía Més neurotox, vòmits i síndrome mà/peu	CAPOX té un perfil de seguretat acceptable en adjuvència. Pendants de publicar dades d'eficàcia en 24 mesos.
168	Lembersky B <i>et al.</i> (2006)	Fase III, aleatoritzat	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) SLM a 5 a 67% vs 68,2%. HR 1,004 (IC 95% 0,847-1,190) Tox grau 3-4: 38,2% vs 37,8%	UFT/LV aconseguix similars SG i SLM que FU/LV i es poden considerar equivalents.
149	Allegra C <i>et al.</i> (2011)	Fase III, aleatoritzat	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%	L'addició de bevacizumab no prolonga significativament l'SLP.

Ref.	Autor	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Resultats	Conclusions
169	Gramont A <i>et al.</i> (2011) AVANT	Fase III	3.451 (2.867 Est III)	FOLFOX4 vs FOLFOX4 + BV	Resultats en SLP favorables a QMT sola	Resultats negatius.
170	Goldberg <i>et al.</i> (2010) NCCTG N0147	Fase III	1.624 KRAS WT Est III	FOLFOX4 vs FOLFOX4 + BV	SLP 3a: FOLFOX vs FOLFOX-BV: HR 1,18 (0,92-1,52); p = 0,33 Toxicitat augmentada en pacients ≥ 70 anys	Inicialment va incloure pacients independentment de l'estat del KRAS. Posteriorment es va requerir determinació prospectiva del KRAS.
152	Goldberg R <i>et al.</i> (2006)	Retrospectiu	3.743 E II - III	FOLFOX4 vs control: en < 70a vs ≥ 70a	Tox grau ≥ 3: 63% vs 67% (p = 0,15)	El benefici de FOLFOX4 vs control no presenta diferències significatives segons l'edat. FOLFOX4 és segur en pacients grans. L'edat no hauria de ser un factor limitant en el tractament amb FOLFOX4.
171	Taieb (2014)	Fase III, aleatoritzat, controlat, obert PETTAC-8		FOLFOX4 ± cetuximab	SLP 3 a (KRAS WT) 75,1% (cetux) vs 78,0% HR 1,05 IC 95% [0,85-1,29] p = 0,66 SLP 3 a (KRAS WT) 70,7% (cetux) vs 71,0% HR 1,06 IC 95% [0,82-1,37] p = 0,65	Assaig negatiu. Mediana de seguiment 3,3 anys

E: estadi; SLM: supervivència lliure de malaltia; SLR: supervivència lliure de recaiguda; SG: supervivència global; HR: hazard ratio; OR: odds ratio; RR: risc de recaiguda; EA: efectes adversos; tox: toxicitat; d: dies; a: anys; setm: setmana; QT: quimioteràpia; CCR: càncer colorectal; pT: extensió tumoral; pN: afectació ganglionar. FU: 5-fluorouracil; cape: capecitabina; LV: folinat càlcic; LVHD: LV a dosis altes (350 mg); LVLD: LV a dosis baixes (50 mg); UFT: uracil oral + tegafur; BV: bevacizumab; FOLFOX4: oxaliplatí dia 1 + De Gramont; De Gramont: LV + FU bol + infusió FU 22 h x 2 d c/14 dies; FLOX: RP + oxaliplatí setm 1, 3, 5 de cada cicle; RP: LV + FU bol setmanal x 6 + 2 setm descans; esquema Mayo: LV + FU bol x 5 dies c/28; CAPOX: cape x 14 d + oxaliplatí dia 1 c/21 x 8 cicles; IFL: irinotecan + LV + FU bol setmanals x 4 + 2 setm de descans.

C. MALALTIA METASTÀTICA

a. Generalitats

i. Diagnòstic

El tractament òptim del càncer colorectal estadi IV depèn de diversos factors com la localització de les metastasis, la teràpia que ha rebut el pacient en estadis previs i altres factors propis del pacient com l'edat, la comorbiditat i l'estat general o factors del tumor com la localització o la patologia molecular i els biomarcadors. En l'última dècada, el pronòstic dels pacients amb càncer colorectal metastàtic ha millorat. La supervivència global (SG) de pacients tractats tant en assaigs fase III com en estudis observacionals estaria al voltant de 30 mesos. Els factors que han contribuït a aquesta millora serien:

- Canvis en la presentació clínica, atès el seguiment que es porta a terme després de la resecció del tumor primari que permet diagnosticar precoçment la recaiguda.
- Millora de l'eficàcia dels tractaments sistèmics pel que fa als esquemes emprats, l'increment del nombre de línies de tractament, la seqüència dels fàrmacs i la selecció de pacients amb biomarcadors.
- Increment dels pacients que després d'un tractament sistèmic poden ser sotmesos a resecció de metastasis, amb possibilitats de curació i/o increment de la supervivència lliure de recaiguda. També contribueix a aquesta millora la utilització de tècniques ablatives.
- Implementació d'un enfocament de tractament continuat juntament amb l'inici precoç del millor tractament de suport.

ii. Patologia molecular i biomarcadors

En un estudi de 305 tumors primaris i metastasis hepàtiques del mateix pacient, la discordança en la determinació de mutacions de l'exó 2 de KRAS va ser del 3,6% i del 25% quan es va comparar amb els ganglis limfàtics.¹⁷²

Aquestes dades es poden extrapolar a la determinació de RAS expandit. El teixit recomanat per a la determinació de mutacions de RAS és el del tumor primari o el de les metastasis hepàtiques. Altres localitzacions metastàtiques com els ganglis limfàtics o les pulmonars s'utilitzaran quan no hi hagi suficient teixit. La determinació de RAS en una sola de les mostres, sigui la del tumor primari o de les metastasis hepàtiques serà suficient.

La mutació de RAS és un marcador predictiu de resposta. Es recomana determinar-la en el moment del diagnòstic de càncer colorectal metastàtic i és obligatori conèixer el resultat d'aquesta anàlisi abans d'iniciar el tractament amb els anticossos anti-EGFR, cetuximab i panitumumab. L'existència de mutacions de RAS és un marcador negatiu de resposta al tractament d'anticossos anti-EGFR. L'anàlisi de KRAS ha d'incloure els exons 2, 3 i 4 (codons 12, 13, 59, 61, 117 i 146) i NRAS els exons 2, 3 i 4

(codons 12, 13, 59, 61, 117). La determinació d'aquestes mutacions es porta a terme en laboratoris acreditats i s'han de tenir els resultats abans de començar el tractament.

La mutació de BRAF es troba en el 8-12% dels malalts amb càncer colorectal metastàtic inclosos en assaigs clínics.¹⁷³⁻¹⁷⁵

La determinació de la mutació de BRAF (V600E) s'ha de fer juntament amb la de RAS com a marcador predictiu de resposta a anticossos anti-EGFR, com a marcador pronòstic i/o per a la selecció de malalts per entrar en un assaig clínic (I, B). La mutació de BRAF és un marcador pronòstic negatiu per als malalts amb càncer colorectal metastàtic. Tran *et al.* reporten una supervivència mitjana de 10,4 mesos en pacients amb mutacions de BRAF en comparació amb 34,7 mesos en els pacients BRAF nadius.¹⁷⁴ En una anàlisi multivariant, la hazard ratio (HR) per supervivència va ser 10,662 ($P < 0,001$).¹⁷⁴

Els tumors amb MSI representen entre el 4-8% dels pacients amb càncer colorectal metastàtic.¹⁷⁶ La determinació d'MSI ajuda les unitats de càncer hereditari en el consell genètic (II, B). També és un potent marcador predictiu de resposta a la immunoteràpia en càncer colorectal metastàtic (II, B).

La determinació de biomarcadors emergents no està sistematitzada per a la pràctica clínica diària, però es recomana en situacions d'excepcionalitat. S'estan desenvolupant noves eines per determinar biomarcadors diagnòstics, pronòstics i/o predictius en pacients amb càncer colorectal metastàtic. Les cèl·lules tumorals circulants (CTC) es correlacionen amb el pronòstic de pacients amb càncer colorectal metastàtic, però la seva utilitat clínica no és clara i no es recomana (IV, D). La utilitat de la biòpsia líquida de DNA tumoral circulant (ctDNA) per prendre decisions de tractament es porta a terme en assaigs clínics i no es recomana en la pràctica clínica diària.¹⁷⁷

iii. Lateralitat

El còlon dret i l'esquerre tenen un origen embriològic diferent^{178,179} i això s'associa a canvis moleculars en ambdós costats.¹⁸⁰

Des d'una perspectiva clínica, s'ha demostrat que la localització té un valor pronòstic en els pacients amb càncer colorectal metastàtic i s'associa als tumors de costat dret amb pitjor pronòstic que els tumors del costat esquerre.^{180,181,182}

Recentment s'han fet anàlisis exploratòries dels assaigs dels anticossos monoclonals segons la localització del tumor primari (costat dret o esquerre).

Pel que fa als agents anti-EGFR, els resultats obtinguts suggereixen que els pacients amb tumors RAS/BRAF WT de costat esquerre tractats amb agents anti-EGFR + quimioteràpia obtenen millors resultats en SG que els pacients amb tumors RAS/BRAF WT del costat dret.^{183,184}

Pel que fa als agents anti-VEGF, bevacizumab ha demostrat ser eficaç en ambdues localitzacions (costat esquerre i costat dret) i independentment de l'estat mutacional dels gens RAS i BRAF. Tanmateix, cal tenir en compte les limitacions d'aquestes anàlisis i es considera que encara falten dades per extreure'n conclusions.¹⁸³⁻¹⁸⁶

b. Tractament

i. Metàstasis hepàtiques resecables

El principal objectiu dels pacients que presenten metàstasis hepàtiques resecables per criteris histològics és la curació, amb cirurgia R0. La quimioteràpia perioperatòria no ha demostrat aportar un benefici clar a aquest grup de pacients. A l'estudi EPOC, la supervivència global a 5 anys va ser del 51% (95% CI 45-58) en el grup que va rebre la quimioteràpia perioperatòria i del 48% (95% CI 40-55) en els pacients que van ser sotmesos a cirurgia.¹⁸⁷

En els pacients amb malaltia resecable però amb mal pronòstic és factible la cirurgia d'entrada, però es recomana quimioteràpia perioperatòria amb 3 cicles abans i 3 després de la cirurgia. Els esquemes de tractament preferits són combinacions d'oxaliplatí i fluoropirimidines.^{187,188}

En els pacients resecats sense quimioteràpia perioperatòria no hi ha una evidència d'ús de quimioteràpia adjuvant.¹⁸⁹ No obstant això, l'experiència de Kemeny *et al.* indica que els malalts amb pronòstic desfavorable es poden beneficiar de tractament adjuvant.¹⁹⁰ L'opinió dels experts recomana l'ús de quimioteràpia adjuvant mitjançant esquemes amb oxaliplatí i fluoropirimidines (12 cicles), excepte en els pacients que han rebut oxaliplatí adjuvant entre 6 i 12 mesos abans, en els quals estaria indicat l'ús d'irinotecan en lloc d'oxaliplatí.

Per tant, les recomanacions en aquest grup de malalts són:

- Els criteris tècnics de resecció i les consideracions pronòstiques definiran la necessitat de quimioteràpia perioperatòria (IV,B).
- En els malalts amb malaltia clarament resecable i criteris pronòstics favorables, el tractament perioperatori no és necessari i es recomana la cirurgia d'entrada (I, C; consens > 75%).
- En pacients amb malaltia resecable i pronòstic poc clar o desfavorable, la quimioteràpia perioperatòria amb esquemes d'oxaliplatí i fluoropirimidines pot ser recomanada (I, B; consens > 75%)
- Les teràpies dirigides no es recomanen en malalts resecables que rebin tractament perioperatori (II, E).
- En els pacients operats sense tractament perioperatori i amb pronòstic favorable no hi ha evidència per a l'administració de quimioteràpia adjuvant (II, C), però els pacients amb pronòstic desfavorable es beneficiarien de tractament adjuvant (III, B).

- En pacients sense tractament preoperatori, els esquemes recomanats són combinacions d'oxaliplatí i fluoropirimidines (IV, B).
- La decisió s'ha de basar en les característiques del malalt i les seves preferències (IV, B).¹⁷⁷

ii. Metàstasis irreseccables però potencialment resecables

La resecció quirúrgica completa de les metàstasis hepàtiques és l'única aproximació terapèutica potencialment curativa que ofereix beneficis en supervivència a llarg termini als pacients amb càncer colorectal metastàtic. Lamentablement, només un 10-25% dels pacients amb metàstasis hepàtiques són candidats a resecció hepàtica.¹⁹¹

En pacients amb metàstasis hepàtiques diagnosticades inicialment com a irreseccables, la QT és el tractament d'elecció. Tradicionalment, la QT sola en aquest context s'havia administrat amb una finalitat exclusivament pal·liativa, però amb la millora de les taxes de resposta (TR) associades als actuals esquemes de QT, es considera que l'administració de QT té capacitat de convertir els pacients amb CCRm irreseccable en potencialment resecable i millora, per tant, el resultat de l'abordatge terapèutic.¹⁹²

La QT en primera línia de tractament del càncer colorectal metastàtic ha consistit històricament en esquemes basats en FU que assolien TR d'aproximadament el 20%.¹⁹¹ En diversos assaigs clínics fase III s'ha demostrat que els nous esquemes de QT basats en FU/LV associat a OX o IRI, i els nous agents biològics (bevacizumab, cetuximab, panitumumab) permeten obtenir TR d'entre el 22% i el 72% (taules 1 i 2). Aquestes superiors TR s'associen indirectament a un augment de la capacitat de la QT sistèmica d'induir resecabilitat en pacients prèviament considerats irreseccables.

Per tal d'obtenir informació sobre la QT neoadjuvant òptima, que seria d'elecció en el cas de pacients amb càncer colorectal metastàtic irreseccable però potencialment resecable, cal avaluar les TR dels pacients inicialment considerats irreseccables obtingudes amb diferents règims de QT en assaigs clínics de càncer colorectal metastàtic (Taula 5). Cal destacar que les dades sobre taxes de resecció en aquests assaigs clínics són limitades.

Per aquesta raó es fa una subdivisió segons les combinacions en tres grups: combinacions de quimioteràpia (FOLFOX, FOLFIR, FOLFOXIRI), combinacions de quimioteràpia amb anti-EGFR (cetuximab, panitumumab) i combinacions de quimioteràpia amb anti-VEGF (bevacizumab). A més s'ha afegit un darrer apartat on s'inclouen estudis randomitzats dirigits a població amb malaltia avançada limitada al fetge.

2.1. Combinacions de quimioteràpia

Tournigand *et al.* van obtenir TR similars amb FOLFOX i mFOLFIRI (56% vs 54%), de manera que el 13% dels pacients tractats amb FOLFOX van poder ser sotmesos a resecció hepàtica completa, respecte al 7% en el grup tractat amb mFOLFIRI ($p = 0,26$).¹⁹³ Igualment, a l'estudi de Colucci *et al.* es van assolir TR similars amb FOLFOX i FOLFIRI en primera línia de càncer colorectal metastàtic (34% vs 31%, $p = 0,60$).¹⁹⁴ En canvi, segons Goldberg *et al.*, FOLFOX és superior a IFL i a IROX en termes de TR (45% vs 31%, $p = 0,002$; 45% vs 35%, $p = 0,03$ respectivament).¹⁵⁵ En un assaig clínic fase III, amb 244 pacients amb càncer colorectal metastàtic tractats en primera línia, FOLFOXIRI va aconseguir TR superiors a FOLFIRI (66% vs 41%, $p = 0,0002$), la qual cosa es va traduir en taxes de resecció significativament superiors en els pacients amb metàstasis exclusivament hepàtiques (36% vs 12%, $p = 0,017$).¹⁹⁵

2.2. Combinacions de quimioteràpia amb anti-EGFR

2.2.1. Cetuximab

Explorant el paper dels nous agents biològics, trobem dades contradictòries respecte al benefici de l'addició de cetuximab a la QT. Inicialment, en dos assaigs clínic fase II es va demostrar que cetuximab afegit a FOLFOX4 incrementava les TR obtingudes en primera línia de càncer colorectal metastàtic amb bona tolerància i augmentava en conseqüència les taxes de resecció.⁸ Bokemeyer *et al.* van reportar, amb l'estudi OPUS,¹⁹⁶ que va incloure 337 pacients, TR del 46,2% amb l'addició de cetuximab a l'esquema FOLFOX (amb el qual s'assoleixen TR del 39,9%), mentre que Tabernero *et al.* van reportar un 72% de respostes.¹⁹⁷ En aquest fase II destaca que el 23% dels pacients tractats amb cetuximab-FOLFOX van poder ser sotmesos a resecció hepàtica amb intenció curativa.

En aquest sentit, l'estudi CRYSTAL confirma el paper d'aquest anticòs monoclonal en la millora de les respostes a la QT en el càncer colorectal metastàtic.¹⁹⁸ En aquest assaig clínic fase III, obert, amb 1.217 pacients amb càncer colorectal metastàtic prèviament no tractat, aleatoritzats a rebre cetuximab + mFOLFIRI respecte a mFOLFIRI sol, s'observa que l'addició de cetuximab redueix el risc de progressió en un 15% aproximadament (SLP 8,9 mesos vs 8 mesos, $p = 0,048$), alhora que millora significativament les TR, que són del 46,9% amb cetuximab respecte a 38,7% amb mFOLFIRI sol ($p = 0,004$).

Van Cutsem, Bokemeyer i col. han publicat^{199,200} l'anàlisi conjunta dels resultats dels estudis OPUS i CRYSTAL en pacients amb tumors KRAS wild type (exó 2) segons la localització de les metàstasis. Van agrupar els pacients segons que la malaltia metastàtica es limités al fetge (LLD, $n = 189$) o no (no-LLD = 656), malgrat que aquests grups no s'havien considerat en el disseny de l'estudi. Es van comparar les taxes de resposta, de metastasectomia, de resecció R0, l'SLP i l'SG d'ambdós braços de tractament. Els resultats indiquen que la combinació de cetuximab amb QMT obté millors respostes (SLP, SG, TR) tant en els pacients amb afectació exclusivament hepàtica com en els d'afectació extrahepàtica. Però hi ha diferències significatives en la taxa de resecció completa R0 entre els pacients

tractats amb i sense cetuximab de l'estudi CRYSTAL: 5,1 i 2%, OR: 2,65 (1,08-6,5) i en el percentatge de pacients sotmesos a metastasectomia entre ambdós grups de tractament i en ambdós estudis (CRYSTAL: 7,9 vs 4,6% OR: 1,82 (0,96-3,47) i OPUS (12% vs 3%, $p = 0,024$). Així mateix es van presentar a l'ASCO, el 2013, els resultats de l'estudi FIRE-3 del grup alemany AIO, en el qual es descriu un benefici en SG de més de 3 mesos per FOLFIRI amb cetuximab que per FOLFIRI amb 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 Així mateix, s'han publicat els resultats negatius dels estudis de fase III COIN¹⁷³ i NORDIC,^{202,203} ambdós en pacients sense criteris de reseccabilitat, en els quals s'avaluava el tractament de cetuximab en combinació amb esquemes de fluoropirimidines i oxaliplatí en pacients amb tumors KRAS wild type. A l'estudi COIN es van observar diferències estadísticament significatives en les TR de FOLFOX/XELOX + cetuximab respecte a FOLFOX/XELOX (64% vs 57% OR: 1,35, $p = 0,049$) però no en la variable primària d'eficàcia, l'SG, ni l'SLP entre ambdós grups (SG: 17 mesos vs 17,9 mesos, HR 1,04 $p = 0,067$; SLP 8,6 mesos en els dos grups, HR de progressió: 0,96, $p = 0,60$). En aquest mateix sentit, els resultats de l'estudi NORDIC demostren l'absència de benefici en la combinació amb cetuximab respecte a FLOX en les variables d'eficàcia de l'estudi: SLP 8,3 mesos vs 7,9 mesos (HR de progressió 0,89 $p = 0,31$); SG 19,7 mesos vs 20,4 mesos (HR 1,06 $p = 0,67$) i TR 49% vs 41% $p = 0,15$. A l'estudi New EPOC, els pacients wild type amb metàstasis hepàtiques reseccables rebien FOLFOX amb cetuximab o placebo i va resultar una SLP significativament inferior en el grup de cetuximab (14,8 vs 20,5 mesos HR 1,48 95% IC [1,04 vs 2,12 $p < 0,030$]).²⁰⁴

D'altra banda, és important remarcar l'associació entre la presència de mutacions en el gen KRAS i l'eficàcia del tractament amb cetuximab en el càncer colorectal metastàtic. D'acord amb els resultats d'eficàcia obtinguts de l'avaluació retrospectiva de pacients dels estudis OPUS i CRYSTAL, només aquells que presenten tumors que expressen el gen KRAS wild type (natiu o no mutat, exó 2) es beneficiaran del tractament amb cetuximab.²⁰⁵ L'estudi CRYSTAL va poder determinar l'estat del gen KRAS en 540 pacients, el 35,6% dels quals presentaven mutació.¹⁷¹ En avaluar l'eficàcia dels dos tractaments es va observar que mentre que l'addició de cetuximab a l'esquema mFOLFIRI millorava significativament els resultats del tractament en el grup de pacients KRAS wild type (HR de progressió o mort = 0,68 [IC 95% 0,50-0,93]; TR 59,3% vs 43,2% [$p = 0,0025$]), aquests beneficis no s'observaven en el subgrup de pacients KRAS mutat (HR de progressió o mort = 1,07 [IC 95% 0,71-1,61]; TR 36,2% vs 40,2% [$p = 0,46$]). En el cas de l'estudi OPUS, la determinació de l'estat del KRAS es va poder fer en 233 pacients, el 42% dels quals presentaven el KRAS mutat.²⁰⁶ Novament, l'addició de cetuximab a l'esquema control de QT (FOLFOX) aporta beneficis en el grup de pacients KRAS wild type (HR de progressió o mort = 0,57 [IC 95% 0,36-0,91]; TR 60,7% vs 37% [$p = 0,01$]) que no s'observen en els pacients amb el gen KRAS mutat (HR progressió o mort = 1,83 [IC 95% 1,1-3,06]; TR 32,7% vs 48,9% [$p = 0,11$]). En aquest estudi, cetuximab sembla relacionar-se no sols amb una manca de beneficis clínics, sinó també amb un cert efecte negatiu sobre l'evolució dels pacients KRAS mutat. Malgrat tot,

aquesta tendència es va atribuir a desequilibris en les característiques de base dels dos grups avaluats.²⁰⁵

De fet, l'evidència aportada pels estudis CRYSTAL i OPUS sobre la relació benefici-risc positiva amb l'addició de cetuximab a la QT dels pacients KRAS wild type amb càncer colorectal metastàtic en primera línia (reducció del risc de progressió del 32-43% i augment de la TR del 16-23%), no observada en el cas dels pacients KRAS mutat, va portar a la modificació de la fitxa tècnica del fàrmac de manera que actualment l'ús de cetuximab ha d'estar restringit als pacients amb tumors sense mutacions en el gen KRAS.²⁰⁵

Però aquesta relació benefici-risc no es confirma en els resultats d'estudis recents. A l'estudi COIN, malgrat que tota la població corresponia a pacients KRAS wild type, els resultats de l'ús de cetuximab van ser negatius.¹⁷³ En el cas del NORDIC, en el 87% dels pacients (n = 487) es va poder valorar el KRAS i el 40% eren wild type. Novament, l'anàlisi de subgrups no va mostrar diferències significatives amb l'addició de cetuximab en funció de l'expressió del gen KRAS.^{202,203}

L'estudi xinès de Ye *et al.*²⁰⁷ ha aportat unes dades segons les quals 138 malalts amb KRAS exó 2 wild type i malaltia limitada a fetge van mostrar un increment de resposta i una taxa de resecció hepàtica en el braç de combinació amb cetuximab.

D'altra banda, tot i ser encara un requisit per a la utilització de cetuximab (especificat a la tècnica del fàrmac), cada vegada és més gran l'evidència que dona suport a la manca de valor predictiu de resposta a cetuximab de l'expressió d'EGFR.^{208,209} Així, malgrat mantenir-se a la fitxa tècnica i haver estat un requisit per incloure pacients en els assaigs pivotals, amb l'adveniment del KRAS com a biomarcador s'accepta que l'eficàcia del tractament amb cetuximab en el càncer colorectal és independent de l'estat de l'EGFR i, per consens d'experts, s'obvia la necessitat de realitzar la immunohistoquímica per EGFR.

Com a últim punt, cal assenyalar que en els primers estudis retrospectius de cetuximab només es va analitzar KRAS exó 2.^{208,209} En estudis posteriors s'ha estudiat la família RAS, és a dir (KRAS exó 2-4, NRAS exó 2-4, BRAF WT) i, més recentment, s'ha analitzat la localització del tumor primari com a factor pronòstic o predictiu. Dues publicacions recents estudien la resposta, supervivència lliure de progressió i supervivència global segons la localització del primari, incloent-hi l'anàlisi de tota la família RAS. Globalment, els tumors de còlon dret tenen pitjor pronòstic que els de còlon esquerre. En termes predictius, s'observa un benefici significatiu de la combinació de quimioteràpia amb anti-EGFR en tumors de còlon esquerre (SG, SLP, RO), comparada amb els tumors de còlon dret. Sí que s'objectiva un benefici en taxa de respostes amb la combinació de quimioteràpia amb anti-EGFR en malalts amb tumors de còlon esquerre comparada amb els tumors de còlon dret. Si revisem aquests dos treballs, on s'analitzen sis estudis randomitzats (Crystal, Peak, Fire-3, CAIGB 80405, Prime, 20050181) s'ha de

concloure que la combinació de quimioteràpia amb anti-EGFR en tumors de còlon dret aporta un benefici en taxa de respostes si la intenció del tractament és la resecció de metàstasis hepàtiques.^{160,210}

2.2.2. Panitumumab

A l'estudi aleatoritzat i de fase III PRIME,^{211,212} l'addició de panitumumab a FOLFOX va millorar de forma significativa l'SLP, objectiu principal de l'estudi, en pacients amb KRAS WT. En canvi, en els pacients amb tumors amb KRAS mutat els resultats van ser pitjors amb la combinació de FOLFOX i panitumumab que amb FOLFOX en monoteràpia. Tampoc es van observar diferències significatives en les TR ni en les taxes de resecció completa R0 i metastasectomia (independentment del KRAS). Es va intentar la metastasectomia en el 10,5% dels pacients KRAS-WT tractats amb panitumumab-FOLFOX4 i en el 9,4% dels pacients tractats amb FOLFOX4. Es van aconseguir reseccions completes en el 8,3% i el 7,0% dels pacients, respectivament.

Com hem esmentat anteriorment, si atenem els resultats publicats en l'anàlisi dels malalts tractats amb panitumumab amb tota la família RAS i la localització del tumor primari, podem afegir que la combinació de FOLFOX amb panitumumab aporta un benefici significatiu global en tumors de còlon esquerre (SG, SLP, RO), però dins d'aquest apartat de resecció de metàstasis hepàtiques cal assenyalar que la taxa de respostes en tumor de còlon dret amb panitumumab és superior a la de la quimioteràpia sense anticossos, tot i que sense diferències significatives.^{208,209}

2.3. Combinacions amb bevacizumab

Bevacizumab associat a IFL va assolir TR properes al 45% a l'estudi de Hurwitz *et al.*, en el qual el nombre de metastasectomies secundàries al tractament quimioteràpic no va ser diferent en els dos grups avaluats i es van practicar en < 2% del total de pacients.²¹³ Per tal de determinar quin règim de fluoropirimidines/IRI amb o sense BV era més eficaç i segur en primera línia de càncer colorectal metastàtic es va dissenyar l'estudi BICC-C, reportat per Fuchs *et al.*²¹⁴ Dels seus resultats es desprèn que mFOLFIRI és superior a mIFL i capecitabina + IRI (TR 47,2% vs 43,3% vs 38,6%, respectivament) i que l'addició de BV minimitza lleugerament aquestes diferències, de manera que amb l'esquema mFOLFIRI + BV s'observen TR del 57,9%, respecte del 53,3% observades en el grup tractat amb mIFL + BV. Cal tenir en compte que BV es va afegir a les tres branques dels tres esquemes amb irinotecan i que, per tant, no es randomitzava BEVA sinó el tipus d'esquema de QT.

Dos assaigs clínics van comparar l'efecte d'afegir BV a l'esquema setmanal de Roosevelt Park amb 5FU i AF (RP) respecte al tractament amb IFL o esquemes RP sols en primera línia del càncer colorectal metastàtic, en els quals la combinació amb BV va obtenir TR inferiors a les de l'assaig clínic pivotal de Hurwitz *et al.*, però lleugerament superiors als esquemes control sense l'agent antiangiogènec (TR amb RP + BV del 40% i 26%, en cadascun dels dos assaigs clínics).^{215,216} D'altra banda, l'estudi no aleatoritzat TREE-2,²¹⁷ en el qual es va afegir a les tres branques amb irinotecan la combinació FOLFOX + BV, va obtenir una TR superior a altres esquemes basats en OX/fluoropirimidines i superior

a FOLFOX sol (52% de TR amb FOLFOX + BV). En cap d'aquests assaigs clínics no es reporten les taxes de resecció hepàtica posterior a la QT. En canvi, a l'estudi de Saltz *et al.* sí que s'ofereix aquesta dada, de manera que, mentre que les TR són iguals en el grup tractat amb OX/fluoropirimidina amb o sense BV, el 8,4% dels pacients del grup FOLFOX/CAPOX + BV van poder ser tractats amb metastasectomia amb intenció curativa posterior a la QT, per només el 6,1% dels pacients no tractats amb BV.²¹⁸ Cal tenir en compte que malgrat que l'estudi va assolir el seu objectiu primari d'eficàcia, les diferències en SLP i en SG assolides van ser d'1,4 mesos, amb un HR de 0,83 i 0,89, respectivament. L'estudi TRIBE,²¹⁹ que comparava la combinació de FOLFOXIR + bevacizumab vs FOLFIRI + bevacizumab, sí que va mostrar un augment significatiu de taxes de resposta en el braç experimental respecte al control, però la taxa de resecció de metàstasis hepàtiques no va diferir (12% branca control vs 15% branca experimental).

2.4. Estudis clínics amb malaltia hepàtica limitada

Hi ha pocs estudis aleatoritzats que hagin avaluat l'efecte de la quimioteràpia sistèmica amb anticossos en la millora de les taxes de resecció dels pacients inicialment considerats com a irreseccables. A més, s'ha d'afegir que els criteris d'inclusió en aquests estudis són laxos, per la qual cosa la població dels diversos estudis no és gaire homogènia i, per tant, els resultats no tenen un nivell d'evidència alt.

2.4.1. Combinacions amb anti-EGFR

- CELIM²²⁰ va ser uns dels primers estudis publicats en població tècnicament irreseccable (5 o més metàstasis hepàtiques en 106 malalts) en què es va analitzar la taxa de resecció de la combinació FOLFOX (FOLFIR més cetuximab). La taxa de resposta global va ser del 62%, i del 70% en població RAS WT exó 2. La taxa de resecció va ser del 33%.
- POCHER,²²¹ amb l'esquema cronomodulat IFLO, en 43 malalts va objectivar un 79% de respostes amb una resecció del 60%.
- Combinació de FOLFOX/FOLFIRI ± cetuximab. És un estudi xinès²⁰⁷ amb 116 malalts que observa una taxa de resposta del 57% vs el 29%, respectivament, amb una resecció del 26% vs el 7%.
- VOLFI²²² és un estudi de 96 malalts aleatoritzats 2:1 a mFOLFOXIRI + panitumumab vs FOLFOXIRI en població RAS WT. Els pacients es van estratificar segons la localització del tumor primari. La taxa de resposta va ser superior en la combinació 87% vs 60%.
- PLANET²²³ és un estudi fase II de 77 malalts amb malaltia limitada al fetge, aleatoritzats a la combinació de panitumumab amb FOLFOX o FOLFIRI. La taxa de resposta va ser del 74% amb la combinació de FOLFOX i del 67% amb FOLFIRI. La taxa de resecció R0-1 i la supervivència global de FOLFOX i FOLFIRI van ser del 34%/46% i de 37 mesos/41 mesos, respectivament.

2.4.2. Combinacions amb anti-VEGF

- OLIVIA²²⁴ és un estudi controlat amb 80 malalts que compara la combinació de FOLFOXIRI + bevacizumab amb FOLFOX més bevacizumab. La taxa de respostes va ser del 81% vs 62%, respectivament, i la reseccabilitat del 49% vs 23%.
- BOXER²²⁵ és un estudi de 45 malalts no controlats de la combinació CAPOX + bevacizumab. Les respostes van ser del 78% i la reseccabilitat del 40%.
- GONO²²⁶ és un estudi de 30 malalts que combina FOLFOXIRI amb bevacizumab. La taxa de respostes va ser del 80%, amb reseccabilitat R0 del 40%.

RECOMANACIÓ

Es proposa que els pacients amb càncer colorectal metastàtic amb metàstasis inicialment irresecables però que, d'acord amb l'avaluació clínica i el corresponent dictamen emès pel Comitè de Cirurgia Hepàtica, puguin ser considerats com a potencialment resecables en cas de respondre a una primera línia de quimioteràpia siguin tractats amb les combinacions de quimioteràpia que han demostrat una millor taxa de resposta en els assaigs clínics en càncer colorectal metastàtic.

Concretament, es recomana administrar tractament neoadjuvant durant 3 mesos (6 cicles) per aconseguir convertir el pacient en resecable i continuar el tractament fins a 6 mesos (12 cicles) postcirurgia, igual que en el supòsit de malaltia hepàtica resecable, d'acord amb l'algoritme següent (pacients amb ECOG 0-1 i expectativa de vida superior a 3 mesos).

L'elecció de l'esquema ha de seguir el mateix algoritme que en els pacients amb metàstasis no resecables d'alt risc.

RAS WT

- FOLFIRI ± cetuximab
- FOLFOX ± cetuximab
- FOLFOX ± panitumumab
- FOLFOXIRI ± bevacizumab. En pacients no candidats a anti-EGFR, en funció de l'estat mutacional de BRAF, localització del tumor primari i/o objectiu del tractament.
- FOLFOX ± bevacizumab. En pacients no candidats a anti-EGFR, en funció de l'estat mutacional de BRAF, localització del tumor primari i/o objectiu del tractament.
- CAPOX ± bevacizumab. En pacients no candidats a anti-EGFR, en funció de l'estat mutacional de BRAF, localització del tumor primari i/o objectiu del tractament.
- Capecitabina ± bevacizumab. En pacients d'edat avançada, no candidats a anti-EGFR, en funció de l'estat mutacional de BRAF, localització del tumor primari i/o objectiu del tractament.

RAS MUT±

- FOLFOX ± bevacizumab. En pacients no candidats a anti-EGFR, en funció de l'estat mutacional de BRAF, localització del tumor primari i/o objectiu del tractament.
- FOLFOXIRI ± bevacizumab. En pacients no candidats a anti-EGFR, en funció de l'estat mutacional de BRAF, localització del tumor primari i/o objectiu del tractament.
- CAPOX ± bevacizumab. En pacients no candidats a anti-EGFR, en funció de l'estat mutacional de BRAF, localització del tumor primari i/o objectiu del tractament.

Taula 4. Malaltia metastàtica amb metàstasis irreseccables potencialment resecables

Ref.	Estudi	Disseny de l'estudi	n	Tractaments	Resultats: Paràmetres d'eficàcia Grup exptal. (E) Grup control ; p; HR (IC 95%)	Observacions
231	Wong (2011)	Fase II, un sol braç, multicèntric	46	Bevacizumab + CAPOX	<p>Objectiu principal</p> <p>TR objectiva: 78% (63-89)</p> <p>Pacients no resecables a resecables: 40%</p> <p>Taxa de SLP als 6 mesos: 73% (58-84)</p> <p>Taxa de SLP als 12 mesos: 50% (34-64)</p> <p>Taxa d'SG als 6 mesos: 96% (83-99)</p> <p>Taxa d'SG als 12 mesos: 86% (70-94)</p>	
229	Gruenberger (2014)	Fase II, obert, multicèntric, aleatoritzat	80	Bevacizumab/FOLFOX1 RI vs Bevacizumab/FOLFOX	<p>Objectiu principal</p> <p>Taxa global resecció (E) 61% (45-76) vs. (CR) 49% (32-65) Taxa resecció R0 (E) 49% (33-65) vs. (CR) 23% (11-39)</p> <p>Objectius secundaris</p> <p>TR global tumor (E) 81% (65-91) vs, 62% (45-77)</p> <p>Temps fins a la resposta (E) 3,1 mesos (1,9-3,9) vs, 3,1 mesos (2,7-8,6) (CR)</p> <p>SLP (E) 18,6 mesos (12,9-22,3) vs. (CR) 11,5 mesos (9,6-13,6) HR 0,43 (0,26-0,72)</p>	
220	Folprecht (2010)	Fase II, obert, multicèntric, aleatoritzat	106	Cetuximab/FOLFOX vs Cetuximab/FOLFIRI	<p>Objectiu principal</p> <p>TR objectiva (E) 68%(54-80) vs. (CR) 57%(42-70) p=0,23 HR= 1,62 (0,74-3,59)</p> <p>Objectius secundaris</p> <p>Taxa resecció 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 sol braç	43	QT + Cetuximab	<p>Objectiu principal</p> <p>Taxa resecció R0 60% (45,8-75,1) TR objectiva 79,1% (66,9-91,2)</p> <p>Objectius secundaris</p> <p>SG 37 mesos (21-53)</p> <p>SG als 2 anys 80,6% resecats vs.47,1% no resecats p=0,01</p>	

207	Ye (2013)	Aleatoritzat, unicèntric	138	FOLFOX o FOLFIRI ± Cetuximab	<p>Objectiu principal Taxa resecció R0; (E) 25,7% vs. (CR) 7,4% p=0,01 TR objectiva; (E) 57,1% vs. (CR) 29,4% P=0,01</p> <p>Objectius secundaris SG als 3 anys(E) 41% vs. (CR) 18% SG mediana (E) 30,9 mesos vs. (CR) 21 mesos P0,013 HR0,54 SLP (E) 10,2 mesos vs. (CR) 5,8 mesos p= 0,004; HR= 0,60</p>
204	Primrose (2014)	Aleatoritzat	238	QT ± Cetuximab	<p>Objectiu principal SLP (Exptal) 14,1 mesos (11,8-15,9) vs (CR) 20,5 mesos (16,8-26,7); P= 0,030 1,48 (1,04-2,12)</p> <p>Objectius secundaris SG (EXptal) 39,1 mesos (23,6-na) vs (CR) na p, 0,16 HR 1,49 (0,86-2,60)</p>

SLP: supervivència lliure de progressió; TR: taxa de resposta; SG: supervivència global; HR: hazard ratio; m: mesos; setm: setmanes; met: metastàtic; tox: toxicitat; ns: no significatiu; QT: quimioteràpia; CCR: càncer colorectal; CCRm: càncer colorectal metastàtic; EA: efecte advers; FU: 5-fluorouracil; cape: capecitabina; LV: folinat càlcic; OX: oxaliplatí; IRI: irinotecan; BV: bevacizumab; cetu: ceutximab; pbo: placebo; IFL: IRI + RP; RP: LV + FU bol setmanals x 6 + 2 setm descans; FOLFOX4: OX dia 1 + De Gramont; FOLFOX6: OX dia 1 + LVFU2; De Gramont: LV + FU bol + infusió FU 22 h x 2 d c/14 dies; LVFU2: LV dia 1 + FU bol dia 1 + infusió FU 46 h c/14 dies; IROX: IRI + OX c/3 setm; Esquema Mayo: LV + FU bol x 5 dies c/28; FOLFIRI: IRI dia 1 + De Gramont; mFOLFIRI: IRI dia 1 + LVFU2; mIFL: IRI + LV + FU bol setmanals x 2 + 1 setm descans; capeIRI: IRI dia 1 + cape x 14 d c/3 setm; bFOL: OX c/2 set + LV + FU bol setmanal x 6 + 1 setm descans; CAPOX: OX dia 1 + cape x 14 d c/3 setm.

c. Malaltia irreseccable

L'abordatge del càncer colorectal metastàtic ha evolucionat molt en les últimes dècades, amb supervivències que han augmentat des de 12 fins a 30 mesos, fonamentalment gràcies a la introducció d'IRI i OX, agents àmpliament utilitzats en combinació amb FU/LV en el càncer colorectal metastàtic, i dels anticossos monoclonals.^{177,186,201}

La decisió de tractar els pacients amb càncer colorectal metastàtic no resecable mitjançant un esquema de QT determinat depèn de diversos factors (vegeu Taula 6) relacionats amb la malaltia: afectació visceral, volum de malaltia, presentació clínica, estat mutacional de RAS i BRAF, etc. referents al pacient (comorbiditats, preferències, etc.), referents al perfil de toxicitat del tractament que es pretén administrar i, en cas que el pacient hagi rebut tractament previ per a la malaltia localitzada, referents al tipus de teràpia a la qual ha estat sotmès el pacient prèviament i al temps transcorregut des de l'administració de l'últim cicle de QT.

i. Primera línia de tractament en el càncer colorectal metastàtic

1. Fluoropirimidines, oxaliplatí i irinotecan

En el context del càncer colorectal metastàtic, FOLFOX i FOLFIRI són dos règims de QT considerats equivalents a partir de l'evidència obtinguda de l'estudi GERCOR V308. Els pacients amb càncer colorectal metastàtic van rebre FOLFOX o mFOLFIRI en primera línia i van ser tractats amb l'altre règim en el moment de la progressió, en segona línia.²³³ Es van obtenir TR i SLP similars amb els dos esquemes emprats en primera línia. Això no obstant, atès que molts pacients no arriben a poder ser tractats en segona línia, els autors van concloure que la selecció de la primera línia és especialment important i, en aquest sentit, es va observar un lleuger avantatge d'mFOLFIRI respecte a FOLFOX.

La conclusió sobre l'equivalència entre aquests dos règims de QT en primera línia de càncer colorectal metastàtic va ser ratificada per un altre assaig clínic que comparava l'eficàcia i la seguretat de FOLFOX i FOLFIRI, amb els quals es van obtenir resultats similars (TR, SLP i SG sense diferències significatives) i sense diferències en la toxicitat de grau ≥ 3 .¹⁹⁴

D'altra banda, també es considera que **capecitabina associada a oxaliplatí** és un règim de tractament **equivalent a 5-FU associat a oxaliplatí**, segons quatre assaigs clínics fase III, aleatoritzats, que van avaluar la no-inferioritat de CAPOX en el tractament de primera línia del càncer colorectal metastàtic.²³⁴⁻²³⁸

L'estudi NO16966, publicat per Cassidy *et al.*, va avaluar la no-inferioritat de XELOX vs FOLFOX4.²³⁹ El disseny de l'estudi es va esmenar posteriorment amb un disseny factorial amb aleatorització a bevacizumab o placebo. Els resultats van determinar que CAPOX no era inferior a FOLFOX4 en primera línia, en 2.034 pacients en els quals es va obtenir un HR d'SLP d'1,04 (IC 97,5% 0,93-1,16)(8 mesos amb CAPOX vs 8,5 mesos amb FOLFOX) i d'SG de 0,99 (IC 97,5% 0,88-1,12)(19,8 mesos amb CAPOX vs 19,6 mesos amb FOLFOX4). L'actualització de les dades d'SG d'aquest estudi confirma els resultats de l'anàlisi primària atès que no es van observar diferències significatives en l'SG d'ambdós

tractaments: 19,8 mesos amb CAPOX vs 19,5 mesos amb FOLFOX4 (IC 97,5% 0,83-1,09).²³⁵ A l'estudi del grup AIO, CAPOX modificat (amb OX 70 mg/m², dies 1 i 8 de cada 21) va demostrar no ser inferior a FUFOX en 474 pacients en primera línia de càncer colorectal metastàtic (SLP 7,1 mesos amb CAPOX vs 8 mesos amb FUFOX: HR = 1,17 [IC 95% 0,96-1,43]; SG 16,8 mesos amb CAPOX vs 18,8 mesos amb FUFOX, HR = 1,12 [IC 95% 0,92-1,38]).²³⁶ La no-inferioritat de CAPOX a l'estudi espanyol publicat per Díaz-Rubio *et al.* va ser establerta en 348 pacients en els quals es va comparar amb l'esquema FUOX en primera línia de càncer colorectal metastàtic i es va obtenir un HR per a SLP amb CAPOX respecte a FUOX d'1,18 (IC 95% 0,9-1,5) i per a SG, d'1,22 (IC 95% 0,9-1,6).²³⁷ Finalment, els resultats de l'estudi del grup francès publicat per Ducreux *et al.* van demostrar que CAPOX no resultava inferior a FOLFOX6 en primera línia de càncer colorectal metastàtic: TR 42% vs 46% en la població tractada per protocol (objectiu primari), SLP 8,8 vs 9,3 mesos i SG 19,9 vs 20,5 mesos en la població per intenció de tractament, amb CAPOX vs FOLFOX6, respectivament.²³⁸ A partir d'aquestes dades, i tenint en compte la bona tolerància associada al règim amb capecitabina en els quatre assaigs clínics, CAPOX pot ser considerat una alternativa equivalent a FOLFOX en primera línia del càncer colorectal metastàtic.

Diversos estudis han avaluat també l'eficàcia de la combinació dels tres fàrmacs (oxaliplatí + irinotecan + FU) en comparació amb la doble combinació d'FU i irinotecan.^{240,241} A l'estudi fase III del grup grec es van aleatoritzar 283 pacients a rebre FOLFOXIRI o FOLFIRI fins a toxicitat o progressió.²⁴⁰

L'estudi no va demostrar més eficàcia de la branca de tractament amb la triple combinació ni en SG (objectiu primari, 21,5 vs 19,5 mesos, p-valor = 0,337), SLP o TR. Respecte a la toxicitat grau 3-4, els pacients tractats amb FOLFOXIRI van experimentar més alopecía, diarrea i neuropatia. S'ha de destacar que els pacients amb un ECOG de 2 (representaven l'11% de la població en ambdues branques de tractament) van presentar més incidència de toxicitat grau 3-4 en forma de neutropènia, diarrea, fatiga i neutropènia febril. Igualment, els pacients majors de 65 anys van presentar una incidència superior de diarrea grau 3-4 en ambdues branques de tractament en comparació amb la població menor de 65 anys. Posteriorment, l'estudi fase III del grup italià va aleatoritzar 240 pacients a FOLFOXIRI o FOLFIRI, que van rebre un màxim de 12 cicles en cada branca de tractament.¹⁹⁵ Els resultats de l'estudi van demostrar que la combinació de FOLFOXIRI aconseguia una TR (objectiu primari) superior i una SLP (9,8 vs 6,9 mesos, p-valor = 0,0006) i una SG (22,6 vs 16,7 mesos, p-valor = 0,032) més elevades. El perfil de toxicitat va ser similar en els dos règims de tractament, a excepció de la neurotoxicitat i la neutropènia grau 3-4, que van ser superiors en el braç experimental. Així doncs, la combinació de FOLFOXIRI pot ser una alternativa de tractament en els pacients amb bon estat general (ECOG 0-1) i menors de 75 anys, en què la possibilitat de rebre tractament en segona línia pugui estar compromesa.

En cas de que algun pacient presenti intolerància a les fluoropirimidines (infreqüent) hi ha una opció amb menys eficàcia però més segura en aquest grup de pacients: raltitrexed-oxaliplatí.^{194,242-244}

2. Bevacizumab

Diferents estudis han avaluat l'impacte de l'addició de BV als esquemes de QT basats en FU/LV en l'SG dels pacients amb càncer colorectal metastàtic no tractats prèviament, comparat amb els resultats obtinguts sense BV.^{213,245} Concretament, en una anàlisi combinada de les dades de tres assaigs clínics, l'addició de BV a la QT basada en FU/LV es va associar a una SG mediana de 17,9 mesos, mentre que en el grup tractat amb FU/LV associat o no a IRI, sense BV, l'SG va ser de 14,6 mesos.²⁴⁵

a. Associat a fluoropirimidines

En aquest sentit, Trebutt i col. van estudiar l'efecte de combinar BV amb o sense mitomicina a la monoteràpia amb capecitabina en l'SLP de pacients amb càncer colorectal metastàtic.²⁴⁶ El disseny de l'estudi era obert, amb tres braços de tractament: capecitabina + BV + mitomicina (CBM), capecitabina + BV (CB) i capecitabina (C). La mitjana d'SLP va ser superior per a la combinació amb bevacizumab, tant si es combinava amb mitomicina com si no. No es van observar diferències estadísticament significatives pel que fa a supervivència global. Respecte al perfil de toxicitat, va ser similar al d'altres estudis que combinaven BV.

El 2013, Cunningham *et al.* van publicar els resultats de l'estudi AVEX, fase III, obert, de no-inferioritat, on 280 pacients ≥ 70 anys es van aleatoritzar a rebre capecitabina 1.000 mg/m² c/12 h d 1-14 + bevacizumab 7,5 mg/kg/21 dies o només capecitabina 1.000 mg/m² c/12 h.²⁴⁷ Es va dissenyar per detectar una reducció del 31% en el risc de progressió de la malaltia (HR de 0,69) que es correspon amb un increment en la mediana d'SLP de 4,5 a 6,5 mesos. La variable principal va ser l'SLP, amb una diferència significativa que afavoria el grup de BV (9,1 mesos vs 5,1, HR = 0,53 IC 95% [0,41-0,69]; $p < 0,0001$). L'SG es va mesurar com a objectiu secundari sense que s'observessin diferències estadísticament significatives (20,7 mesos vs 16,8; HR = 0,79, IC 95% [0,57-1,09]; $p = 0,18$).

El paper del manteniment de bevacizumab i fluoropirimidines també s'ha avaluat de forma prospectiva.^{248,249}

L'estudi CAIRO 3 va aleatoritzar pacients amb càncer colorectal metastàtic que havien rebut QT d'inducció amb capecitabina + oxaliplatí + bevacizumab x 6 cicles i no havien progressat a capecitabina + bevacizumab o observació.²⁴⁸ A la progressió, els pacients eren tractats amb el mateix esquema d'inducció. Malgrat el plantejament inicial de l'estudi, només en el 60% dels pacients de la branca d'observació i en el 47% dels pacients de la branca de manteniment es va reintroduir el tractament d'inducció a la primera progressió. Els resultats de l'estudi van demostrar un benefici en termes de supervivència a la primera progressió (entesa com a progressió al manteniment amb capecitabina + bevacizumab o a l'observació), supervivència a la segona progressió (objectiu primari, entesa com a progressió a la reintroducció de quimioteràpia) i supervivència global a favor del tractament de manteniment amb capecitabina a dosis baixes (625 mg/m² dues vegades al dia de manera continuada) + bevacizumab. L'estudi AIO 0207 també va explorar el paper del tractament de manteniment després d'un període d'inducció amb fluoropirimidines + oxaliplatí durant 24 setmanes.²⁴⁹ A diferència de l'estudi

holandès, aquest era de no-inferioritat, en el qual els pacients que no progressaven després de la QT d'inducció eren aleatoritzats a continuar amb fluoropirimidines + bevacizumab, bevacizumab o observació. L'estudi va demostrar que el tractament de manteniment amb bevacizumab no era inferior al tractament amb fluoropirimidines + bevacizumab en termes de temps fins al fracàs de l'estratègia (definit com a temps fins a la segona progressió després de la reinducció, temps fins a l'inici de qualsevol altra droga, o mort), però no així respecte a l'observació, on no es va poder demostrar la no-inferioritat de l'observació respecte al manteniment amb bevacizumab. Malgrat això, atès que la taxa de reinducció a la progressió va ser molt baixa (19% a la branca de fluoropirimidines + bevacizumab, 43% a la branca de bevacizumab i 46% a la branca d'observació), la interpretació d'aquests resultats s'ha de fer amb cautela. D'altra banda, els resultats de supervivència global encara eren immadurs i no hi havia diferències entre els tres braços de tractament.

b. Associat a irinotecan

L'estudi pivotal de Hurwitz *et al.* en pacients amb càncer colorectal metastàtic no tractats prèviament de la malaltia metastàtica va aportar l'evidència inicial necessària per donar suport a l'ús de BV en primera línia de càncer colorectal metastàtic.²¹⁵ L'assaig clínic va incloure 813 pacients amb càncer colorectal metastàtic aleatoritzats a rebre tractament en primera línia amb IFL ± BV, en els quals es va observar una SG significativament superior amb l'addició de BV (20,3 mesos vs 15,6 mesos, HR de mort = 0,66).

En el nou context, en el qual les mutacions en el gen KRAS s'han convertit en marcador pronòstic del càncer colorectal metastàtic i en factor predictiu de manca de resposta als fàrmacs anti-EGFR, tal com ja s'ha assenyalat a l'apartat 2 de la malaltia metastàtica, Hurwitz *et al.* van avaluar retrospectivament l'eficàcia de BV segons l'estat del KRAS en 230 pacients de l'estudi pivotal.²⁵⁰ D'acord amb els resultats, els autors van concloure que el benefici clínic de BV associat a IFL és independent de l'estat del gen KRAS, a diferència del que s'ha observat amb els fàrmacs anti-EGFR.

Els resultats de l'estudi BICC-C, que avaluava l'eficàcia de tres règims basats en IRI amb o sense BV, van demostrar que en primera línia del càncer colorectal metastàtic, mFOLFIRI associat o no a BV és superior als comparadors (mIFL i CapelRI) en termes d'eficàcia i seguretat.²¹⁴ Alhora, en una comparació no randomitzada, amb l'addició de BV es va observar una millora en l'SLP dels 2 esquemes (11,2 mesos amb BV + mFOLFIRI vs 8,3 mesos amb BV + IFL) i va ser més efectiva la combinació d'IRI + BV en un esquema amb FU administrat en infusió contínua.

L'eficàcia de BV combinat amb IRI + FU en infusió (FOLFIRI) en primera línia de tractament del càncer colorectal metastàtic és objecte d'estudi de l'assaig clínic AVIRI, fase IV, on 209 pacients van rebre tractament amb la combinació FOLFIRI + bevacizumab fins a progressió.²⁵¹ Es va observar una mitjana de supervivència lliure de progressió (objectiu primari) d'11,1 mesos (IC 95%, 1,3-12,1 mesos), una mitjana de supervivència global de 22,2 mesos (22,2 mesos [IC 95%, 20,5-25,9 mesos]) i una taxa de respostes del 53,1%. El perfil de toxicitat va ser el que es podia esperar i els esdeveniments adversos

grau 3-4 més freqüents van ser els gastrointestinals, la neutropènia i els venosos tromboembòlics, aquests últims relacionats amb bevacizumab.

L'estudi de Masi i col. va avaluar en 57 pacients amb càncer colorectal metastàtic irreseccable l'eficàcia de l'administració de la combinació BV + FOLFOXIRI durant un màxim de 6 mesos, seguida del tractament de manteniment amb BV cada 15 dies. La mitjana de seguiment de l'estudi va ser de 28,8 mesos i la variable principal d'eficàcia, l'SLP als 10 mesos, va ser del 74% (62-85).²³⁰ Posteriorment s'ha avaluat el paper de l'addició de bevacizumab a la triple combinació d'irinotecan + oxaliplatí + 5-FU en dos estudis fase III del grup italià.^{241,252,253} A l'estudi TRIBE, pacients amb càncer colorectal irreseccable (ECOG 0 i edat entre 71 i 75 anys o ECOG \leq 2 i edat \leq 70 anys) van ser aleatoritzats a rebre fins a 12 cicles de FOLFIRI + bevacizumab o FOLFOXIRI + bevacizumab.^{252,254} Després d'una mitjana de seguiment de 4 anys, l'SLP (objectiu primari) va ser superior en el braç de FOLFOXIRI + bevacizumab (12,3 mesos versus 9,7 mesos. Hazard ratio = 0,77, IC 95% 0,65–0,93). També es va observar benefici en SG (29,8 mesos versus 25,8 mesos, $p = 0,03$) i taxa de resposta (65% versus 54%, $p = 0,013$).²⁵² En el 76% dels pacients es va poder determinar l'estat mutacional de RAS i BRAF i es va objectivar una SG i una SLP més altes en la població RAS/BRAF no mutat, independentment del tractament rebut, encara que hi havia una tendència no significativa a favor de la branca de FOLFOXIRI + bevacizumab. Respecte al perfil de toxicitat, el triplet va estar associat a més neurotoxicitat i neutropènia. Més recentment, s'han presentat els resultats de l'anàlisi interina de l'estudi TRIBE-2 al congrés ESMO 2018.¹⁹⁵ En aquest estudi fase III, els pacients eren aleatoritzats a FOLFOX + bevacizumab seguit de FOLFIRI + bevacizumab a la progressió o FOLFOXIRI + bevacizumab seguit de reintroducció del mateix règim a la progressió. Els tractaments de combinació es feien fins a un màxim de 8 cicles i posteriorment continuaven amb 5-FU + bevacizumab fins a la progressió. Els resultats preliminars mostren un benefici a favor de la triple combinació amb una supervivència lliure a la primera progressió de 12 mesos versus 9,9 mesos i una supervivència lliure a la segona progressió de 18,9 mesos versus 16,2 mesos.

c. Associat a oxaliplatí

A l'estudi TREE es van comparar els esquemes d'OX/fluoropirimidines (FOLFOX vs FU bol/LV vs CAPOX), inicialment sense BV (TREE-1) i posteriorment amb l'addició de BV a cadascun dels tres braços de tractament (TREE-2).²⁵⁵ En una comparació no aleatoritzada, l'SG mediana dels pacients tractats sense BV en el TREE-1 va ser de 18,2 mesos, mentre que en els pacients tractats amb BV en el TREE-2, l'SG va ser de 23,7 mesos. Tot i que no es van observar diferències estadísticament significatives entre els tres esquemes d'OX/fluoropirimidines avaluats, el règim de FU bol/LV sembla que és el menys eficaç, tenint en compte les SG reportades sense i amb BV, respectivament: 19,2 i 26,1 mesos amb FOLFOX \pm BV, 17,9 i 20,4 mesos amb FU/LV \pm BV, i 17,2 i 24,6 mesos amb CAPOX \pm BV. Tot i que l'addició de BV es va associar amb un increment en la incidència d'hipertensió grau 3-4, dificultat en la cicatrització de ferides i perforació intestinal, la tolerabilitat dels tres règims associats a BV va ser considerada adequada. Cal destacar el fet que les taxes de toxicitat grau \geq 3 associades

a BV + QT basada en OX reportades a l'estudi TREE van ser significativament inferiors a les descrites a l'assaig pivotal amb BV + IFL.

A l'assaig clínic de Saltz i col., amb 1.401 pacients aleatoritzats a rebre FOLFOX/CAPOX amb o sense BV, l'addició de BV a la QT basada en OX/fluoropirimidines com a tractament de primera línia en el càncer colorectal metastàtic va millorar significativament l'SLP (9,4 mesos vs 8,0 mesos, HR = 0,83 [IC 97,5% 0,72-0,95]), amb diferències en SG que no van arribar a la significació estadística (21,3 mesos vs 19,9 mesos, HR = 0,89 [IC 97,5% 0,76-1,03]) i sense efecte diferent entre els dos grups sobre la TR (38% vs 38%, OR = 1,00 [IC 97,5% 0,78-1,28]).²⁵⁶

El 2015 es van publicar els resultats de l'estudi ITAca, on es va avaluar el paper de l'addició de bevacizumab al tractament estàndard de quimioteràpia.²⁵⁷

Pacients amb càncer colorectal metastàtic irreseccable amb un bon estat general (ECOG \leq 2, però \leq 1 si \geq 70 anys) eren aleatoritzats a rebre QT (FOLFIRI o FOLFOX-4) o QT + bevacizumab. Els resultats no van demostrar diferències significatives ni en SLP (objectiu primari) ni en SG.

D'altra banda, també s'ha avaluat l'eficàcia i tolerància de la combinació de bevacizumab i quimioteràpia en pacients d'edat avançada. A l'estudi fase II BECOX,²⁵⁸ 68 pacients amb càncer colorectal metastàtic amb ECOG 0-1 i \geq 70 anys van rebre tractament amb capecitabina + oxaliplatí + bevacizumab x 6 cicles i posteriorment van continuar sense oxaliplatí. El temps fins a la progressió (objectiu primari) va ser d'11,1 mesos, amb una SG de 20,4 mesos i una taxa de resposta del 46%. Amb un esquema de tractament lleugerament diferent, l'estudi fase II AXELOX va demostrar una taxa de resposta (objectiu primari) del 46,8%, una SLP de 7,9 mesos i una SG de 20,1 mesos (Vamvakas *et al.*, BMC Cancer 2014). La combinació de QT basada en capecitabina + bevacizumab, amb un perfil de toxicitat acceptable, pot ser considerada una opció de tractament en pacients d'edat avançada i ECOG \leq 1.

d. Cetuximab

Hi ha dades contradictòries sobre l'efectivitat de cetuximab associat a FOLFOX i FOLFIRI com a tractament de primera línia en el càncer colorectal metastàtic, comparat amb els esquemes de QT sola.^{198,199,259-261}

Com s'ha indicat prèviament, l'estudi Crystal va randomitzar pacients amb càncer colorectal metastàtic amb tumors EGFR+ per immunohistoquímica a rebre FOLFIRI o FOLFIRI + cetuximab (Van Cutsem *et al.*, NEJM 2009). L'addició de cetuximab va millorar modestament l'SLP (8,9 mesos versus 8 mesos, HR = 0,85, IC 95% 0,72 – 0,99), diferències que es van fer més evidents en la població KRAS exó 2 no mutat (9,9 mesos versus 8,7 mesos, HR = 0,68, IC 95% 0,50 – 0,94) o a l'anàlisi més recent en la població RAS no mutat (11,4 mesos versus 8,4 mesos, HR = 0,56, IC 95% 0,41 – 0,76).²⁶²

Aquest impacte també es va traduir en millores en l'SG fins a arribar a 28,4 mesos en la població RAS no mutat, comparada amb els 20,2 mesos dels pacients tractats només amb FOLFIRI. L'estudi OPUS (fase II aleatoritzat) va demostrar així mateix un benefici a favor de cetuximab en combinació amb FOLFOX-4, encara que no estadísticament significatiu.¹⁹⁸ L'anàlisi posterior en la població KRAS exó 2 no mutat sí que va associar una taxa més alta de respostes (objectiu primari, odds ratio = 2,55, p = 0,0027) i una SLP superior (8,3 mesos versus 7,2 mesos, HR = 0,567, IC 95% 0,375 – 0,856) al grup de pacients tractats amb la combinació.²⁶⁰

Quan es va ampliar l'anàlisi d'eficàcia a la població RAS avaluable (N = 118/337 pacients), el benefici en taxa de respostes es va mantenir (58% versus 29%, odds ratio = 3,33, p = 0,0084), malgrat que no es va traduir en termes de supervivència.²⁶¹

D'altra banda, tal com s'ha comentat anteriorment, els estudis COIN i NORDIC van avaluar l'efecte del tractament de cetuximab en combinació amb esquemes de fluoropirimidines i oxaliplatí en els pacients amb càncer colorectal metastàtic.^{173,202,263}

Els dos estudis es van esmenar per avaluar l'eficàcia en la població KRAS exó 2 no mutat i els resultats de l'un i l'altre indiquen l'absència de diferències significatives en SLP i SG amb l'addició de cetuximab. Només a l'estudi COIN es van observar diferències estadísticament significatives en la taxa de respostes (objectiu secundari).²⁶⁴ Emprant la combinació FU/LV com a comparador, i tenint en compte les dades obtingudes amb règims administrats exclusivament en primera línia, l'addició d'IRI + BV a FU/LV és l'abordatge terapèutic que s'associa a una disminució més gran del risc de mort (HR = 0,60 [IC 95% 0,44-0,81]). També s'obtenen beneficis remarcables en SG amb la combinació 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]) i OX sol (HR = 0,84 [IC 95% 0,74-0,94]). S'obtenen resultats menys clars amb l'addició de BV (HR = 0,78 [IC 95% 0,61-1,00]) i IRI (HR = 0,91 [IC 95% 0,83-1,00]). Els millors resultats en termes de supervivència, tenint en compte només els 25 assaigs clínics en què FU no s'administra en bol, s'aconsegueixen amb la combinació FU/LV + IRI + OX (HR = 0,70 [IC 95% 0,53-0,89]) i amb FU/LV + OX + BV (HR = 0,76 [0,62-0,92]).

D'altra banda, en avaluar l'efecte en la progressió de la malaltia de diversos esquemes emprats en primera línia s'obtenen disminucions del risc relatiu superiors a les observades per a l'SG. De nou, l'addició d'IRI + BV a FU/LV és la combinació que s'associa a una reducció més considerable del risc de progressió (HR = 0,41 [IC 95% 0,29-0,59]), tot i que amb d'altres combinacions també s'assoleixen reduccions importants: 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]) i FU/LV + cetuximab + IRI (HR = 0,63 [IC 95% 0,44-0,91]). Si es tenen en compte exclusivament les dades dels assaigs clínics en què FU no s'administra en bol, la reducció més notable del risc de progressió també s'assoleix amb FU/LV + IRI + OX (HR = 0,51 [IC 95% 0,38-0,69]) i amb FU/LV + OX + BV (HR = 0,47 [0,36-0,60]). Tanmateix, cal destacar que els beneficis calculats en aquesta metanàlisi dels règims que incorporen els nous agents

biològics estan sobrevalorats ja que són comparats respecte a un estàndard subòptim en aquest context clínic com és FU/LV sense OX o IRI.

Els autors estimen que, amb una probabilitat del 64%, la combinació FU/LV + IRI + BV en primera línia de tractament del càncer colorectal metastàtic seria el règim més efectiu per prolongar la supervivència, alhora que aquesta mateixa combinació tindria un 65% de probabilitats de ser la millor per posposar la progressió de la malaltia (FU/LV + OX + BV tindria una probabilitat del 24% de ser l'esquema amb més capacitat de retardar-ne la progressió).

Hem de destacar que en els estudis de combinació amb oxaliplatí, en la població KRAS o RAS mutat s'observava un efecte deleteri amb el tractament amb cetuximab,^{261,265} motiu pel qual els pacients amb tumors mutats no han de rebre tractament de combinació basat en oxaliplatí + cetuximab.

e. Panitumumab

L'eficàcia d'aquest anticòs monoclonal en el tractament de primera línia del càncer colorectal metastàtic s'ha avaluat a l'estudi PRIME.^{266,267}

Com s'ha comentat prèviament a l'apartat 2.4, l'estudi va comparar les branques de tractament panitumumab + FOLFOX4 respecte a l'esquema FOLFOX4. Els resultats de l'estudi van mostrar un benefici significatiu de l'associació de panitumumab en l'SLP dels pacients KRAS exó 2 no mutat (10 mesos versus 8,4 mesos, HR = 0,80, IC 95% 0,67 – 0,95), sense trobar diferències en la TR (55% vs 48% p = 0,072) ni en l'SG (23,9 vs 19,7 mesos, p = 0,17) en aquests pacients.²⁶⁷ També es van reportar les dades de la població RAS no mutat.²⁶⁶ Dels 1.183 pacients aleatoritzats, el panell de RAS (KRAS + NRAS) es va analitzar en un 90% de pacients. D'aquests, 512 (48%) van ser identificats com a RAS WT. Dels 620 pacients que prèviament havien estat categoritzats com a KRAS WT, en 108 (17%) es va trobar un altra mutació. Dels 619 pacients sense mutacions a l'exó 2 del KRAS que van poder ser avaluats pel BRAF, 53 (9%) tenien la mutació V600E. Els resultats de l'avaluació de l'eficàcia en funció del RAS van mostrar una millora estadísticament significativa en SLP (10,1 vs 7,9 mesos, p = 0,004) i de 5,8 mesos en SG (26,0 vs 20,2, P = 0,04), consistent amb una anàlisi posterior (25,8 vs 20,2, p = 0,009). Dins del 17% de pacients que eren KRAS WT però presentaven una altra mutació a la resta d'exons del panell RAS actualitzat, els que van ser tractats amb panitumumab FOLFOX van assolir una SLP i una SG més curtes que els tractats amb FOLFOX però sense assolir significació estadística, fet que està en consonància amb el subgrup de pacients amb mutació a l'exó 2 de KRAS, on la diferència sí que va assolir significació estadística (7,3 mesos vs 8,8; p = 0,02). Pel que fa als pacients RAS WT i BRAF WT, els tractats amb panitumumab FOLFOX van assolir una millora d'1,6 (p = 0,002; HR; 0,68 IC95% [0,54-0,87]) mesos en SLP i 7,4 (p = 0,02; HR; 0,74 IC95% [0,57-0,96]) mesos en SG. En l'anàlisi de seguretat, la incidència, tipus i severitat dels esdeveniments adversos amb panitumumab FOLFOX en el grup de pacients WT són similars als resultats obtinguts en el grup de pacients WT per a l'exó 2 de KRAS.²⁶⁶

El 2014 s'ha publicat l'estudi PEAK en pacients amb malaltia metastàtica no tractats prèviament KRAS WT (exó 2, codons 12 i 13). Un objectiu secundari preespecificat va ser avaluar l'efecte del tractament en el panell estès que inclou els exons 2, 3 i 4 de KRAS i NRAS. A l'anàlisi de l'SLP per als pacients KRAS WT no es van trobar diferències estadísticament significatives: 10,9 vs 10,1 HR, 0,87; 95%IC (0,65 - 1,17), P = 0,353. En la subanàlisi per al panell del RAS ampliat, la diferència entre els grups sí que va ser estadísticament 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. Pel que fa a l'SG (mesos), a l'anàlisi del KRAS la diferència va assolir significació (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). Van rebre el subsegüent tractament anti-EGFR el 21% i el 38% en els grups de panitumab i BV i el subsegüent anti-VGEF un 40% i un 24%. En canvi, no va ser significativament diferent la subanàlisi del RAS, SG (mesos) 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. Van rebre el subsegüent anti-EGFR un 22% en el grup de panitumab vs un 37% en el grup de BV i anti-VGEF un 40% vs un 33%. El grup de panitumab va experimentar més toxicitat dèrmica i hipomagnesèmia, i els pacients amb BV van experimentar més hipertensió.²⁶⁸

f. Anti-EGFR o antiangiogènica

Disposem de tres estudis de comparació directa entre anticossos anti-EGFR i anti-VEGF.^{186,201,268} L'estudi clínic CALGB/SWOG 80405, fase III aleatoritzat, es va dissenyar per incloure pacients amb càncer colorectal metastàtic candidats a tractament amb quimioteràpia en primera línia. Els pacients rebien tractament amb FOLFOX6m o FOLFIRI, a discreció de l'investigador, i eren aleatoritzats a cetuximab, bevacizumab o ambdós fàrmacs (aquesta última branca de tractament es va tancar durant el reclutament fruit dels resultats negatius dels estudis de combinació). El protocol d'estudi es va esmenar amb la inclusió de 1.420 pacients i des d'aleshores només es va permetre la inclusió de pacients amb càncer colorectal metastàtic KRAS exó 2 no mutat. L'anàlisi d'eficàcia practicada en la població KRAS exó 2 no mutat (N = 1137) no va demostrar diferències significatives entre ambdues branques de tractament en SG (objectiu primari). La posterior anàlisi no planificada en la població RAS no mutat tampoc va demostrar diferències (HR = 0,88, IC 95% 0,86 - 1,24). A l'estudi FIRE-3, un assaig clínic fase III aleatoritzat, els pacients amb càncer colorectal metastàtic KRAS exó 2 no mutat eren aleatoritzats a rebre FOLFIRI + bevacizumab o FOLFIRI + cetuximab.²⁰¹

L'objectiu primari de l'estudi era la taxa de resposta objectiva. L'estudi va ser negatiu pel que fa l'objectiu primari atès que no es van trobar diferències estadísticament significatives en les taxes de respostes observades en els dos braços (58% en el grup tractat amb bevacizumab vs 62% en el grup tractat amb cetuximab), amb una odds ratio d'1,18 (IC 95% 0,85 - 1,64). Això no obstant, sí que es van observar diferències en SG a favor de cetuximab (28,7 mesos versus 25 mesos, HR = 0,77, IC 95% 0,62 - 0,96), diferències que es van mantenir en analitzar la supervivència en la població RAS no mutat.²⁶⁹

Tal com s'ha assenyalat a l'apartat anterior, l'estudi PEAK va comparar panitumumab i bevacizumab.²⁶⁸ Malgrat que no va demostrar diferències en l'objectiu primari (SLP), es va observar benefici de panitumumab en la població RAS no mutat amb una HR de 0,63, IC 95% (0,39 – 0,96). Respecte a altres objectius secundaris, també es va observar un benefici a favor de panitumumab en SG (34,2 mesos versus 24,3 en la població KRAS exó 2 no mutat i 41,3 mesos versus 28,9 mesos en la població RAS no mutat).

Tenint en compte els resultats no consistents entre els tres estudis, no podem extreure conclusions robustes respecte a si l'ús d'un anti-EGFR en primera línia en pacients RAS no mutat és superior a l'ús d'un anti-VEGF.

g. Combinació de teràpies biològiques

i. Bevacizumab amb cetuximab

L'estudi CAIRO2,²⁷⁰ va estudiar l'efecte en la supervivència lliure de progressió de l'addició de cetuximab a la combinació de capecitabina, oxaliplatí i bevacizumab com a tractament de primera línia del càncer colorectal metastàtic. Els resultats obtinguts van ser pitjors en el grup de tractament amb cetuximab, amb una mitjana de supervivència de 9,4 mesos respecte a 10,7 mesos i una pitjor qualitat de vida. Malgrat tot, es va confirmar el paper del gen KRAS com a predictor de la resposta en el grup de cetuximab.

ii. Bevacizumab i panitumumab

L'estudi de fase III PACCE²⁷¹ va avaluar el tractament amb bevacizumab i quimioteràpia (oxaliplatí o irinotecan) amb o sense panitumumab com a primera línia del càncer colorectal metastàtic. Es van assignar 823 pacients a la cohort d'oxaliplatí i 230 pacients a la d'irinotecan. L'estudi es va aturar prematurament perquè les dades de l'anàlisi intermèdia van demostrar uns resultats pitjors amb la combinació de panitumumab: SLP de 10 mesos vs 11,4 mesos (HR 1,27 [IC 95% 1,06-1,52]) i una supervivència mitjana de 19,4 mesos vs 24,5 mesos, amb un increment significatiu de la toxicitat. Sobre la base d'aquests resultats no es recomana l'ús d'aquesta combinació.

RECOMANACIÓ

En **primera línia** de la malaltia irreseccable es tria el tractament més adequat en funció del perfil molecular del pacient, l'efectivitat i la toxicitat dels tractaments previs assajats. En pacients amb ECOG PS 0-2 (ECOG 2 només si aquest s'atribueix a massa tumoral voluminosa i simptomàtica) i expectativa de vida superior a 3 mesos:

1) RAS WT

- FOLFIRI ± cetuximab.
- FOLFOX ±cetuximab.
- FOLFOX ± panitumumab.
- FOLFOXIRI ± bevacizumab. En pacients **no** candidats a anti-EGFR, en funció de l'estat mutacional de BRAF, la localització del tumor primari i/o l'objectiu del tractament.
- FOLFOX ± bevacizumab. En pacients **no** candidats a anti-EGFR, en funció de l'estat mutacional de BRAF, la localització del tumor primari i/o l'objectiu del tractament.
- CAPOX ± bevacizumab. En pacients **no** candidats a anti-EGFR, en funció de l'estat mutacional de BRAF, la localització del tumor primari i/o l'objectiu del tractament.
- Capecitabina ± bevacizumab. En pacients d'edat avançada, **no** candidats a anti-EGFR, en funció de l'estat mutacional de BRAF, la localització del tumor primari i/o l'objectiu del tractament.

2) RAS MUT:

- FOLFOX ± bevacizumab
- FOLFOXIRI ± bevacizumab
- CAPOX ± bevacizumab
- Capecitabina ± bevacizumab. En pacients d'edat avançada.

Taula 5. Estudis on s'avalua el tractament de primera línia del càncer colorectal avançat i/o metastàtic amb esquemes que inclouen agents biològics

Ref	Estudi	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Resultats	Conclusions
					Estudis amb bevacizumab	
272	Hurwitz H <i>et al.</i> (2004)	Fase III aleatoritzat	813 1a línia 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 grau ≥ 3 : 84,9% vs 74,0% (p < 0,01) Hipertensió grau 3: 11% vs 2,3% (p < 0,01)	L'addició de BV a la QT basada en FU aporta millores significatives en la supervivència en el CCRm.
214	Fuchs CS <i>et al.</i> (2007)	Estudi BICC-C: fase III aleatoritzat	430 + 117 1a línia met	Període 1: mFOLFIRI vs mIFL vs CapelRI Període 2: mFOLFIRI + BV vs mIFL + BV	<u>Període 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 CapelRI: HR = 1,36 [IC 95% 1,04-1,80]) SG: 23,1 m vs 17,6 (p = 0,09) vs 18,9 m (ns) TR: 47,2% vs 43,3% vs 38,6% (ns) <u>Període 2:</u> SLP: 11,2 m vs 8,3 m (ns) SG: > 22,6 m vs 19,2 m (HR mort = 2,34 [IC 95% 1,34-4,12]) TR : 57,9% vs 53,3% (ns)	Dissenyat inicialment per valorar eficàcia i seguretat de 3 règims amb IRI. Més endavant es modifica el protocol per afegir BV a mFOLFIRI i mIFL i s'atura el braç CapelRI. mFOLFIRI i mFOLFIRI + BV són superiors als comparadors en termes d'eficàcia i igual de segurs. És més efectiu combinar IRI + BV en un règim de FU en infusió.
215	Hurwitz H <i>et al.</i> (2005)	Fase III randomitzat	210 1a línia 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 mort = 0,82 [IC 95% 0,59-1,15]) TR: 40% vs 37% (p = 0,66) Tox grau ≥ 3 : 77,1% vs 81,6% Hemorràgia, hipertensió, proteïnúria grau 3: RP + BV > IFL Neutropènia grau ≥ 3: RP + BV < IFL	RP + BV és tan efectiu i ben tolerat com RP + IRI (IFL), en 1a línia de CCRm.
215	Kabbinavar F <i>et al.</i> (2005)	Fase II aleatoritzat	209 1a línia 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 mort = 0,79 [IC 95% 0,56-1,10]) Tox grau ≥ 3: 87% vs 71% Hemorràgia, hipertensió, proteïnúria grau 3: RP + BV > RP	RP + BV aporta beneficis clínics significatius en pacients considerats no-candidats a rebre QT de 1a línia amb IRI.
250	Hurwitz H <i>et al.</i> (2009)	Anàlisi de subgrups segons estat del KRAS	230 1a línia met	IFL + BV vs IFL	<u>Pacients 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)	S'avaluen el 28,3% dels 813 pacients de l'assaig pivotal (Hurwitz <i>et al.</i> 2004). El benefici clínic de BV no sembla dependre de l'estat del KRAS.

Ref	Estudi	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Resultats	Conclusions
					TR:60,0% vs 37,3% (P = 0,006) <u>Pacients KRAS mutat (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)	
255	Hochster H <i>et al.</i> (2008)	Estudi TREE: 2 fase III aleatoritzats, oberts, seqüencials	373 1a línia met	TREE-1: FOLFOX6 vs bFOL vs CAPOX TREE-2: mateixos esquemes + 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 grau ≥ 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 grau ≥ 3: 59% vs 51% vs 56%	L'addició de BV als règims d'OX/fluoropirimidina és ben tolerat i no canvia el perfil global d'EA en primera línia de CCRm, alhora que assoleix una SG mediana de 2 anys aproximadament.
218	Saltz L <i>et al.</i> (2008)	Fase III aleatoritzat	1.401 1a línia met	CAPOX/FOLF OX4 ± 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 grau ≥ 3: 80% vs 75%	L'addició de BV a la QT basada en OX millora l'SLP en primera línia de CCRm, sense millorar la TR.
273	Tebbutt <i>et al.</i> (2010)	Fase III obert	417 1a línia met	Capecitabina vs Cape + BV + Mitomicina Cape + BV	SLP : 5,7 mesos amb C, 8,5 mesos amb CB i 8,4 mesos amb 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 mesos amb capecitabina i 16,4 mesos amb CBM;	Toxicitat acceptable i d'acord amb el perfil conegut del fàrmac, Sense diferències en qualitat de vida.
241	Masi <i>et al.</i> (2010)	Fase II aleatoritzat	57 1a línia met	FOLFOXIRI + BV vs FOLFOXIRI x6 m + BV manteniment c/15 d	Mitjana de seguiment de l'estudi: 28,8 mesos SLP 10 mesos: 74% (62-85) Neutropènia, diarrea, estomatitis, neurotoxicitat, trombosi, hipertensió Tox grau 3-4 BV en manteniment: hipertensió (n = 5 [14%]) i neurotoxicitat (n = 3 [8%])	La combinació BV + FOLFIRI és ben tolerada. Cal esperar els resultats del fase III (TRIBBE).

Ref	Estudi	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Resultats	Conclusions
274	Tol <i>et al.</i> (2009)	Fase III	755 1a línia met	BV-Cape-Ox vs cetv-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 mutat vs SLP KRAS wild type: 8,1m vs 10,5 m Qualitat de vida: 0,4 punts de millora per BV-Cape-Ox i 0 punts per cetv-BV-Cape-Ox	L'addició de cetuximab a l'esquema de BV-Cape-Ox provoca una disminució de l'SLP i una pitjor qualitat de vida dels pacients.
258	Feliu (2014)	GEMCAD: fase II. Estudi BECOX	68 1a línia met	BV-Cape-Ox	TTP: 11,1 m SG: 20,4 m TR: 46%	La combinació BV-Cape-Ox és efectiva i ben tolerada en pacients d'edat avançada ≥ 70 anys.
275	Vamvakas (2014)	Fase II. Estudi HORG	48 1a línia met	BV-Cape-Ox	TR: 46,8% SLP: 7,9 m SG: 20,1 m	La combinació BV-Cape-Ox és efectiva i segura en pacients d'edat avançada ≥ 70 anys.
219	Loupakis (2014) Loupakis, C	Fase II	508 1a línia 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) Toxicitat grau 3-4 (neurotoxicitat, mucositis, diarrea i neutropènia) superior en grup experimental.	La combinació BV-FOLFOXIRI aporta beneficis clínics significatius, però amb un perfil de toxicitat pitjor.
276	Simkens (2015)	Fase III aleatoritzat	558 1a línia met	BV-Cape Manteniment vs observació	SLP: 11,7 m vs 8,5 m (p < 0,0001) Més incidència EPP (23%) en grup de manteniment, Qualitat de vida similar en ambdós grups	El manteniment amb BV-Cape és efectiu i no afecta la qualitat de vida.
249	Hegewisch-Becker S (2015) Hegewisch-Becker S	Fase III aleatoritzat, no inferioritat	472 1a línia met	BV-Fluoropirimidines Manteniment vs BV Manteniment vs observació	TTF: 6,9 m vs 6,1 m vs 6,4 m	El manteniment amb BV-Cape no és inferior al manteniment BV. Dels pacients en manteniment, es fa reinducció en el 19% del grup de BV-fluoropirimidines, en el 43% del grup de BV en monoteràpia i en el 46% del grup d'observació.
252	Cremolini (2015)	Estudi TRIBE: fase III aleatoritzat	508 1a línia 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 i BRAF wild type: 41,7 m vs 33,5 m (HR = 0,77; IC 95% 0,46-1,27 ; p = 0,52) SG RAS i BRAF wild type 37,1 m vs RAS mutat 25,6 m vs BRAF mutat 13,4 m (p interacció = 0,52)	SG és objectiu secundari. Seguiment: 48,1 m.

Ref	Estudi	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Resultats	Conclusions
253	Cremlini (2018)	Estudi MACBETH: fase II aleatoritzat	143 1a línia met en RAS i BRAF wild type	Cetu + mFOLFOXIRI → Cetu vs BV manteniment	PFR a 10 m : 50,8% vs 40,4% ORR: 71,6% EA grau ≥ 3: neutropènia(31%), diarrea (18%), tox cutània (16%), astènia (9%), estomatitis (6%) i neutropènia febril (3%), PFR: progression free rate	Cap dels dos braços aconsegueix l'objectiu primari d'incrementar PFR a 10 m. Inicialment en KRAS, codons 12, 13 i 61 esmenat a RAS i BRAF wild type.
277	Passardi (2015)	Estudi ITACa: fase III aleatoritzat	376 1a línia 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; ^{SEP} p = 0,317)	No hi ha diferències estadísticament significatives en SLP (objectiu primari), SG ni ORR. Esquemes amb bevacizumab: més hipertensió, hemorràgia, proteïnúria i astènia.
					Estudis amb cetuximab	
260	Bokemeyer C <i>et al.</i> (2007, 2009 i 2011)	Estudi OPUS: fase II, aleatoritzat	337 1a línia met	Cetu + FOLFOX4 vs FOLFOX4	TR: 45,6 vs 35,7% Neutropènia, diarrea, leucopènia, rash grau ≥ 3: cetu + FOLFOX4 > FOLFOX4 En el subgrup de pacients 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 mesos p = 0,0064 TR KRAS wild type: 57vs 34% p = 0,0027	L'addició de cetu incrementa la TR en 1a línia de CCRm. Només l'aparició de rash és significativament superior amb cetu.
261	Bokemeyer 2015	Post hoc estudi OPUS	118	Cetu + FOLFOX4 vs FOLFOX4	En el subgrup de pacients 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 subgrup de pacients RAS mutat (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)	Els pacients amb altres mutacions a RAS no es beneficien de l'addició de cetu a FOLFOX.
212	Tabernero J <i>et al.</i> (2007)	Fase II	43 1a línia 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	Combinació molt activa i ben tolerada, en 1a línia CCR, que incrementa les taxes de rescabilitat.
198	Van Cutsem E <i>et al.</i> (2007 i 2009)	Estudi CRYSTAL: fase III aleatoritzat	1.217 1a línia 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)	Cetu + mFOLFIRI redueix el risc relatiu de progressió en aproximadament un 15% i augmenta significativament la TR.

Ref	Estudi	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Resultats	Conclusions
					Neutropènia grau ≥ 3: 26,7% vs 23,3%; diarrea grau ≥ 3: 15,2% vs 10,5%; reaccions dermatològiques grau ≥ 3: 18,7% vs 0,2% En el subgrup de pacients 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) R0 CRYSTAL: 5,1 i 2%, OR: 2,65 (1,08-6,5) amb i sense tractats amb i sense cetuximab Taxa metastasectomia: CRYSTAL: 7,9 vs 4,6% OR: 1,82 (0,96-3,47) i OPUS (12% vs 3%, p = 0,024	Hi ha diferències significatives en la taxa de resecció completa entre els pacients tractats amb i sense cetuximab de l'estudi CRYSTAL.
278	Van Cutsem (2015)	Post hoc estudi CRYSTAL	430	Cetu + mFOLFIRI vs mFOLFIRI	En el subgrup de pacients 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 subgrup de pacients RAS mutat (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)	Els pacients amb altres mutacions a RAS no es beneficien de l'addició de cetu a FOLFIRI.
279	Maughan Ts <i>et al.</i> (2010)	Estudi COIN: fase III, aleatoritzat	1.630 1a línia 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)	L'addició de cetu no millora l'SG ni l'SLP, malgrat que les TR obtingudes són significativament millors.
280	Tveit K <i>et al.</i> (2010) Guren (2017)	Estudi NORDIC: fase III, aleatoritzat	566 per iTT 1a línia 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)	L'addició de cetu no millora l'SG ni l'SLP.
269	Heinemann V <i>et al.</i> (2016)	FIRE-3: fase III, obert, aleatoritzat	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 FOLFIRI/4 (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>	

Ref	Estudi	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Resultats	Conclusions
					<p>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 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 mesos (95% CI 8,8–10,8) BV FOLFIRI 10,3 mesos (9,8–11,3) ITTSG Cetu FOLFIRI (HR 0,77, 95% CI 0,62–0,96; p = 0,017) Cetu FOLFIRI 28,7 mesos (95% CI 24,0–36,6) BV FOLFIRI 25,0 mesos (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 mesos [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 mesos [95% CI 24,5–39,4] BV FOLFIRI 25,6 mesos [22,7–28,6]</p> <p>OR: resposta objectiva, RC: resposta completa, RP: resposta parcial, SD: estabilització de la malaltia, PD: progressin de la malaltia, NA: no</p>	
210	Tejpar (2017)	Anàlisi retrospectiva			<p>CRYSTAL Tots Tumors esquerres Tumors drets</p>	En la població RAS WT dels estudis Crystal i Fire-3, la població amb tumors colorectals

Ref	Estudi	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Resultats	Conclusions
		estudis CRYSTAL i FIRE-3, 1a línia met (població RAS WT, estratificació basada en localització 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 (mesos) 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 (mesos) 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 Tots Tumors esquerres Tumors drets 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 (mesos) 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 (mesos) 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>	originats al costat esquerre té un marcat més bon pronòstic que la dels originats al costat dret. La 1a línia amb Cetuximab-Folirri beneficia clarament els pacients amb tumor esquerre (vs Folirri o Bevacizumab-Folirri respectivament), mentre que els pacients amb tumor dret obtenen un benefici limitat dels tractaments estàndard.
183	Arnold (2017)	Anàlisi retrospectiva combinada estudis CRYSTAL, FIRE-3, CALGB 80405,			<p><u>Estudis panitumumab</u> PRIME Tumors drets (n = 88) Tumors esquerres (n = 328) (RAS WT) FOLFOX4 (n = 49) Pani-FOLFOX4 (n = 39) FOLFOX4 (n = 159) Pani-FOLFOX4 (n = 169) SGm (mesos) 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 (mesos) 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)</p>	Pitjor pronòstic d'SG, SLP i ORR per a pacients amb tumors drets que amb els de tumors esquerres i efecte predictiu del costat del tumor, amb més efectivitat de la quimioteràpia més la teràpia amb anticossos EGFR en comparació amb quimioteràpia o quimioteràpia i bevacizumab, amb efecte més gran en pacients amb tumors esquerres.

Ref	Estudi	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Resultats	Conclusions
		PRIME, PEAK i 20050181, 1a línia met (població RAS WT)			<p>ORR (%) 34,8 42,1 52,6 67,9 Odds R (95% CI; P) 1,36 (0,60-3,08; 0,46) 1,91 (1,33-2,72; < 0,001) PEAK Tumors drets (n = 36) Tumors esquerres (n = 107) (RAS/BRAF WT) BV-FOLFOX 6 (n = 14) Pani-FOLFOX6 (n = 22) BV-FOLFOX6 (n = 54) Pani-FOLFOX6 (n = 53) SGm (mesos) 21,04 17,4 32,0 43,4 HR: (95% CI; P) 0,67 (0,30-1,50; 0,32) 0,77 (0,46-1,28; 0,31) SLPm (mesos) 12,6 8,7 11,5 14,6 HR: (95% CI; P) 1,04 (0,50-2,18; 0,91) 0,68 (0,45-1,04; 0,07) ORR (%) 50,0 63,6 57,4 64,1 Odds R (95% CI; P) 1,75 (0,57-5,41; 0,33) 1,33 (0,72-2,46; 0,37) 20050181(2L) Tumors drets (n = 70) Tumors esquerres (n = 298) (RAS WT) FOLFIRI (n = 39) Pani-FOLFIRI (n = 31) FOLFIRI (n = 148) Pani-FOLFIRI (n = 150) SGm (mesos) 8,1 10,3 16,6 20,1 HR: (95% CI; P) 1,14 (0,68-1,89; 0,62) 0,96 (0,75-1,23; 0,75) SLPm (mesos) 2,4 4,8 5,8 8,0 HR: (95% CI; P) 0,75 (0,45-1,27; 0,28) 0,88 (0,69-1,12; 0,30) ORR (%) 2,6 13,3 13,2 49,7 Odds R (95% CI; P) 5,69 (0,60-53,63; 0,13) 6,49 (3,73-11,30; < 0,001)</p> <p><u>Estudis cetuximab</u> CRYSTAL Tumors drets (n = 84) Tumors esquerres (n = 280) FOLFIRI (n = 51) cetu-FOLFIRI (n = 33) FOLFIRI (n = 138) cetu-FOLFIRI (n = 142) SGm (mesos) 15,0 18,5 21,7 28,7 HR: (95% CI; P) 1,08 (0,65-1,81; 0,77) 0,65 (0,50-0,86; 0,002) SLPm (mesos) 7,1 8,1 8,9 12,0 HR: (95% CI; P) 0,87 (0,47-1,62; 0,66) 0,50 (0,34-0, < 0,001) ORR (%) 33,3 42,4 40,6 72,5 Odds R (95% CI; P) 1,45 (0,58-3,64; 0,43) 3,99 (2,40-6,62 < 0,001) FIRE-3 Tumors drets (n = 88) Tumors esquerres (n = 306) BV-FOLFIRI (n = 50) cetu-FOLFIRI (n = 38) BV-FOLFIRI (n = 149) cetu-FOLFIRI (n = 157)</p>	

Ref	Estudi	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Resultats	Conclusions
					<p>SGm (mesos) 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 (mesos) 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)</p> <p>CALGB 80405 Tumors drets (n = 149) Tumors esquerres (n = 325) BV-QT (n = 78) cetu-QT (n = 71) BV-QT (n = 152) cetu-QT (n = 173)</p> <p>SGm (mesos) 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 (mesos) 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)	Estudi CALGB 80405: fase III, obert, aleatoritzat (població KRAS WT)	1.137 1a línia met	Cetu + QMT o BV + QMT (mFOLFOX6 o FOLFIRI)	<p>Cetu + QMT (n = 578) BV + QMT (n = 559)</p> <p>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>Subgrup no planificat RAS WT: SG HR = 0,88; IC95% [0,72–1,08]; p = 0,24 SLP HR = 1,03; IC95% [0,86–1,24]</p>	Cap diferència significativa en l'SG entre l'addició de cetuximab i bevacizumab a la QMT com a tractament biològic inicial.
269	Stintzing (2016)	Actualització estudi PRIME: fase III, obert, aleatoritzat	1.183 1a línia 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% esdeveniments) 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 anàlisi exploratòria dades madures (> 80% esdeveniments) 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 és l'SLP. Panitumumab presenta diferències estadísticament significatives en l'SLP en pacients KRAS exó 2 wild type, amb una tendència a millor SG i una millor SG observada en una actualització exploratòria.</p> <p>La determinació de l'estat mutacional de RAS es va fer de forma retrospectiva i es tracta d'una anàlisi exploratòria. Però es va fer utilitzant normes estadístiques rigoroses que possibiliten</p>

Ref	Estudi	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Resultats	Conclusions
						treure conclusions robustes del valor predictiu de l'estat mutacional de RAS.
					Estudis amb panitumumab	
266	Douillard JY, <i>et al.</i> , (2010)	Estudi PRIME: fase III, obert, aleatoritzat	1.183 1a línia met	Pani + FOLFOX vs FOLFOX	KRAS mutat: pitjors SLP i TR amb la combinació amb panitumumab KRAS wild type (n = 656) SG: 23,9% vs 19,7% HR, 0,83; (0,67- 1,02); P_,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 Metastasectomia (WT): 10,5% vs 9,4%	Panitumumab obté una millora estadísticament significativa en l'SLP.
281	Hecht <i>et al.</i> (2009)		1.053 1a línia met	BV + QMT basada en Ox ± Pani o BV + QMT basada en Iri ± Pani	SLP 10 m (braços experimentals) vs 11,4 m (braços control) HR 1,27 (1,06-1,52)	L'estudi es va aturar prematurament per l'empitjorament en SLP i l'increment en toxicitat associat a panitumumab en combinació amb QMT (IRI o OX).
282	Douillard JY, <i>et al.</i> (2014)	Actualització Estudi PRIME: fase III, obert, aleatoritzat	1.183 1a línia 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% esdeveniments) 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% esdeveniments) SG anàlisi exploratòria dades madures (80% esdeveniments) 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 és l'SLP. Panitumumab presenta diferències estadísticament significatives en l'SLP en pacients KRAS exó 2 wild type, amb una tendència a millor SG i una millor SG observada en una actualització exploratòria. La determinació de l'estat mutacional de RAS es va fer de forma retrospectiva i es tracta d'una anàlisi exploratòria, però es va fer utilitzant normes estadístiques rigoroses que possibiliten treure conclusions robustes del valor predictiu de l'estat mutacional de RAS.
268	Schwartzberg Ls <i>et al.</i> , (2014)	PEAK	285	Pani + FOLFOX vs BV FOLFOX	SLP (mesos) PANI vs BV 10,9 vs 10,1 HR, 0,87; 95%IC (0,65 - 1,17), P = 0,353, SG (mesos) 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, Anàlisi segons panell del RAS ampliat SLP (mesos) 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	Originalment incloïa pacients amb tumors KRAS exó 2 wild type. Es va fer una anàlisi prospectiva per detectar altres mutacions en KRAS, NRAS i BRAF. L'objectiu principal és l'SLP.

Ref	Estudi	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Resultats	Conclusions
					SG (mesos) 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,	
283	Carrato A, et al., (2017)	Estudi PLANET-TTD: fase II, obert, aleatoritzat	77 1a línia met LLD (liver-limited disease) (KRAS WT) 53 (RAS WT)	Pani + FOLFOX4 vs Pani + FOLFIRI	<p>Pani + FOLFOX4 (n = 38) vs Pani + FOLFIRI (n = 39)</p> <p>KRAS WT TR 74% (60-88) vs 67% (52-82); p = 0,501 R0-R1 resection rate 34% (19-49) vs 46% (31-62); p = 0,285 SLP 13 m vs 14 m HR = 0,9; IC95% [0,6–1,5]; p = 0,728 SG 37 m vs 41 m HR = 1,0; IC95% [0,6–1,8]; p = 0,966</p> <p>RAS WT (n = 27) vs (n = 26)</p> <p>TR 78% (62-94) vs 73% (56-90); p = 0,691 R0-R1 resection rate 26% (9-42) vs 54% (35-73); p = 0,038 SLP 13 m vs 15 m HR = 0,7; IC95% [0,4–1,3]; p = 0,307 SG 39 m vs 49 m HR = 0,9; IC95% [0,5–1,9]; p = 0,824</p>	Els dos règims assoleixen altes taxes de resposta i reduccions tumorals precoces que permeten resecció potencialment curativa. No s'observen diferències significatives d'eficàcia entre els dos règims.

SLP: supervivència lliure de progressió; TR: taxa de resposta; SG: supervivència global; HR: hazard ratio; m: mesos; setm: setmanes; met: metastàtic; tox: toxicitat; ns: no significatiu; QT: quimioteràpia; CCR: càncer colorectal; CCRm: càncer colorectal metastàtic; EA: efecte advers; FU: 5-fluorouracil; cape: capecitabina; LV: folinat càlcic; OX: oxaliplatí; IRI: irinotecan; BV: bevacizumab; cetu: cetuximab; pbo: placebo; IFL: IRI + RP; RP: LV + FU bols setmanals x 6 + 2 setm descans; FOLFOX4: OX dia1 + De Gramont; FOLFOX6: OX dia 1 + LVFU2; De Gramont: LV + FU bol + infusió FU 22 h x 2 d c/14 dies; LVFU2: LV dia 1 + FU bols dia 1 + infusió FU 46 h c/14 dies; IROX: IRI + OX c/3 setm; Esquema Mayo: LV + FU bol x 5 dies c/28; FOLFIRI: IRI dia 1 + De Gramont; mFOLFIRI: IRI dia 1 + LVFU2; mIFL: IRI + LV + FU bol setmanals x 2 + 1 setm descans; CapeIRI: IRI dia 1 + Cape x14 d c/3 setm; bFOL: OX c/2 set + LV + FU bol setmanal x 6 + 1 setm descans; CAPOX: OX dia1 + cape x14 d c/3 setm.

ii. Línies de tractament posteriors en el CCRm

La selecció de la segona línia i les línies posteriors de tractament del càncer colorectal metastàtic depèn dels esquemes emprats en la primera línia i, generalment, inclou un o més agents que no han estat utilitzats en la teràpia inicial per al càncer colorectal metastàtic. En general, es planteja en pacients amb bon estat clínic i funcional amb l'objectiu de perllongar la supervivència preservant la qualitat de vida.

1. Fluoropirimidines + oxaliplatí vs FOLFIRI

Sobre la base dels resultats de l'estudi GERCOR, tal com s'ha apuntat prèviament, els esquemes seqüencials mFOLFIRI → FOLFOX o FOLFOX → mFOLFIRI són igualment vàlids i efectius en el tractament del càncer colorectal metastàtic en primera línia i després de progressió.²³³ En aquest estudi es van obtenir SG de 21,5 mesos amb el primer esquema, respecte als 20,6 mesos obtinguts amb la segona seqüència, tot i que en segona línia de tractament FOLFOX semblava aportar millors resultats en SLP i TR (4,2 mesos fins a la progressió vs 2,5 mesos amb mFOLFIRI; 15% de respostes vs 4% amb mFOLFIRI). Així, es considera que un pacient que ha estat tractat amb FOLFIRI en primera línia de càncer colorectal metastàtic podrà ser tractat amb FOLFOX en segona línia en cas de progressió de la malaltia. I, contràriament, aquells pacients que hagin rebut FOLFOX en primera línia podran ser tractats de manera efectiva amb FOLFIRI en segona línia després de progressió.

Per extrapolació de l'experiència obtinguda en primera línia, on es demostra una eficàcia comparable dels dos esquemes,^{235,239,284-286} es considera que FOLFOX i CAPOX són equivalents en el tractament del càncer colorectal metastàtic després d'una primera progressió. També es disposa dels resultats d'un assaig clínic fase III, amb 627 pacients, en el qual es demostra que CAPOX tampoc és inferior a FOLFOX4 en segona línia del càncer colorectal metastàtic després d'un tractament de primera línia basat en IRI (HR per a SLP de 0,97 [IC 95% 0,83-1,14]; HR per a SG d'1,03 [IC 95% 0,87-1,23], de FOLFOX4 vs CAPOX. Per tant, quan es recomana tractar els pacients de càncer colorectal metastàtic en primera o segona línia amb l'esquema FOLFOX, aquest es pot considerar equivalent a tractar-los amb CAPOX.

2. Teràpies biològiques

a. Bevacizumab

L'ús dels agents biològics en pacients amb càncer colorectal metastàtic que han progressat a alguna línia prèvia de QT també ha estat explorat. Giantonio *et al.* van dissenyar un assaig clínic per comparar l'eficàcia i la seguretat de BV associat a FOLFOX respecte a FOLFOX sol i BV sol en pacients en segona línia de tractament per a la malaltia metastàtica prèviament tractats amb QT basada en FU/IRI,¹⁹² (taula 9). Els resultats van ser significativament millors per a la branca FOLFOX + BV en termes de TR, SLP (HR de progressió comparat amb FOLFOX sol 0,61) i SG (HR de mort 0,75 respecte a FOLFOX).

L'estudi fase II de Vinzenci i col. va avaluar la combinació de BV + 5-fluorouracil(5-FU)/folínic en 48 pacients amb càncer colorectal metastàtic que havien progressat durant o després de tractament de primera línia amb oxaliplatí, tractament de segona línia amb irinotecan i tractament de tercera línia amb cetuximab amb irinotecan setmanal.²⁸⁷ Els resultats de l'estudi van mostrar un modest benefici de l'ús de bevacizumab en combinació amb l'esquema De Gramont en pacients àmpliament pretractats.

L'any 2013 es va publicar una nova evidència^{288,289} respecte a l'ús de BV més QT en pacients que han progressat a un tractament anterior amb BV. Es permetien tots els tractaments estàndard basats en fluoropirimidines + oxaliplatí o irinotecan. L'esquema consistia en quimioteràpia (QT) + bevacizumab: fluorouracil en bol, en infusió contínua o capecitabina + irinotecan o oxaliplatí ± bevacizumab 2,5 mg/kg/setmana iv (= 5 mg/kg iv c/2 setmanes iv o 7,5 mg/kg c/3 setmanes iv). El tractament es mantenia fins a progressió, toxicitat inacceptable o rebuig del pacient a continuar. No es permetia la reducció de dosi de bevacizumab. Els pacients eren estratificats segons la quimioteràpia de primera línia (basada en irinotecan o en fluorouracil), l'SLP després de la primera línia de tractament (≤ 9 mesos o > 9 mesos), el temps des de l'última dosi de bevacizumab (≤ 42 dies o > 42 dies) i ECOG PS 0 o 1-2. La diferència va ser d'1,4 mesos HR 0,81; IC 95% [0,69–0,94], $p = 0,0062$. Les taxes de resposta van ser baixes en ambdós grups, tot i que una proporció més gran de pacients tractats amb bevacizumab van aconseguir control de la malaltia (anàlisi post hoc) respecte als que van rebre quimioteràpia sola. Aquestes xifres no eren inesperades atès que es tractava de pacients que ja havien rebut l'anticòs en la primera línia de tractament. L'anàlisi de subgrups exploratoris en funció de l'estat de KRAS ($n = 616$) va mostrar beneficis en termes d'SLP amb bevacizumab i quimioteràpia en pacients amb tumors KRAS wild type (HR 0,61 [0,49-0,77], $p < 0,0001$) i tumors KRAS mutats (HR 0,70 [0,56 -0,89]; $p = 0,003$). Els pacients amb KRAS wild type tenien una millor SG amb bevacizumab i quimioteràpia que amb la quimioteràpia sola (HR 0,69 [0,53-0,90]; $p = 0,005$). En canvi, no hi havia diferència en SG entre els grups de tractament en els pacients amb mutacions de KRAS (HR 0,92 [0,71-1,18]; $p = 0,50$). Tanmateix, la prova d'interacció del tractament amb l'estat de KRAS va ser negativa tant per a l'SLP ($p = 0,4436$) com per a l'SG ($p = 0,1266$), de manera que no es demostra que l'efecte del tractament depengui de l'estat mutacional de KRAS, si bé l'estudi ML18147 no tenia prou potència per detectar diferències entre els grups de tractament entre els diferents subgrups de KRAS.^{288,289}

A les guies de l'NCCN v4 2019 es recomana, entre altres opcions, l'ús de bevacizumab.¹⁰⁹

b. Cetuximab

Cetuximab (cetux) també ha estat avaluat en el context del càncer colorectal metastàtic com a segona línia de tractament, en monoteràpia o associat a IRI. A l'estudi pivotal de Cunningham *et al.* es va comparar directament cetuximab en monoteràpia amb cetuximab + IRI en pacients que havien progressat a una QT prèvia basada en IRI i es va observar que la TR era doble en el grup tractat amb la combinació respecte al tractament de cetuximab en monoteràpia (22,9% vs 10,8%, $p = 0,007$),²⁹⁰ alhora que el risc de progressió es reduïa un 46%. Per tant, la combinació cetuximab + IRI era preferible

a cetuximab sol com a teràpia per al càncer colorectal metastàtic després de la primera progressió en els pacients capaços de tolerar la combinació.

D'altra banda, un assaig clínic canadenc, fase III aleatoritzat, obert, va avaluar l'eficàcia de cetuximab en tercera línia respecte a la millor teràpia de suport en 572 pacients amb càncer colorectal metastàtic prèviament tractats amb esquemes de QT amb IRI i OX.²⁹¹ L'SG mediana va ser de 6,1 mesos amb cetuximab i de 4,6 mesos en el grup sense intervenció terapèutica activa (HR = 0,77 [IC 95% 0,64-0,92]), mentre que l'SLP va ser d'1,9 mesos amb cetuximab respecte a 1,8 mesos amb teràpia de suport (HR = 0,676 [IC 95% 0,568-0,804]).

En avaluar l'efecte de cetuximab sobre la supervivència tenint en compte només el subgrup de pacients KRAS wild type (n = 230) es van observar millors resultats que en el global de la població: l'HR per a SG va ser de 0,55 i l'HR i per a SLM de 0,40.²⁹² Pel que fa a la TR global reportada en el grup tractat amb cetuximab, aquesta va passar del 6,6% en el conjunt de la població estudiada al 12,8% quan només es tenien en compte els pacients sense mutació en el gen KRAS.²⁹²

Per tant, aquest assaig clínic confirma que el tractament amb cetuximab en monoteràpia en pacients amb càncer colorectal metastàtic en tercera línia és superior a la millor teràpia de suport, de manera que, indirectament, queda justificat el braç control de l'assaig clínic pivotal prèviament comentat. Els resultats indiquen així mateix que en pacients amb càncer colorectal metastàtic ja tractats prèviament s'obtenen millors beneficis en termes d'eficàcia en pacients KRAS wild type.

Recentment s'han publicat els resultats de l'estudi EPIC, fase III, on es compara l'eficàcia de cetuximab + IRI respecte a IRI sol en pacients amb càncer colorectal metastàtic que han progressat a un règim de QT prèvia basada en FU/OX.²⁹³ Els autors de l'estudi conclouen que l'addició de cetuximab al tractament amb IRI millora l'SLP i les TR de manera significativa, alhora que millora la qualitat de vida dels pacients. Els autors assenyalen igualment en la discussió que els resultats d'eficàcia de cetuximab segons l'estat del KRAS estan sent avaluats després que, tal com s'ha comentat, diverses publicacions ja hagin indicat que la presència de mutacions en aquest gen és un fort predictor de mala resposta a cetuximab.

c. Panitumumab

Aquest agent biològic anti-EGFR ha demostrat tenir capacitat per generar resposta i estabilització de la malaltia amb unes taxes d'aproximadament el 30% administrat en monoteràpia en pacients amb càncer colorectal metastàtic.²⁵¹ En un assaig clínic fase III publicat per Van Cutsem *et al.* es va comparar l'efecte de panitumumab (pani) respecte a la millor teràpia de suport en 463 pacients amb càncer colorectal metastàtic que havien progressat al tractament previ per a la malaltia metastàtica amb fluoropirimidines, IRI i OX.²⁹⁴ Panitumab es va associar significativament a una superior SLP (8 setmanes vs 7,3 setmanes de mediana sense panitumab, HR = 0,54) i a una TR més alta (després

d'un mínim de 12 mesos de seguiment, 10% amb panitumab respecte a 0% amb teràpia de suport, $p < 0,0001$), tot i que no es va observar cap diferència en termes d'SG (HR = 1,0).

Posteriorment es va portar a terme un estudi d'extensió d'aquest fase III en el qual es va assignar aleatòriament 176 pacients a rebre teràpia de suport amb o sense panitumab. Els efectes secundaris més freqüentment detectats van ser dermatològics. Pel que fa a eficàcia, un dels pacients va assolir RC (0,6%), 19 pacients (11%) van obtenir RP i 58 pacients (33%) malaltia estable. La mitjana d'SLP va ser de 9,4 setmanes (8,0-13,4) i l'SG va ser de 6,3 mesos.²⁹⁵

En una avaluació posterior de l'evolució dels pacients segons l'estat del gen KRAS, es va observar que els pacients KRAS wild type eren els únics que es beneficiaven del tractament amb panitumab, de manera que l'SLP augmentava fins a 12,3 setmanes en comptes de les 7,3 obtingudes en els pacients KRAS wild type tractats amb la millor teràpia de suport (HR = 0,45 [IC 95% 0,34-0,59]).²⁵¹ Per la seva banda, els pacients amb mutacions en el gen KRAS no van obtenir cap benefici del tractament amb panitumab (7,4 setmanes amb panitumab vs 7,3 amb la millor teràpia de suport (HR = 0,99 [IC 95% 0,73-1,36])).

Globalment, l'SG va ser significativament superior en el grup de pacients KRAS wild type que en els pacients amb KRAS mutat (HR = 0,67 [IC 95% 0,55-0,81]). Malgrat tot, no es van observar diferències en SG entre el grup tractat amb panitumab i el grup assignat a la millor teràpia de suport ni en cap dels dos subgrups de KRAS. Una possible explicació és que, a diferència de l'estudi canadenc, el disseny d'aquest assaig clínic preveia la possibilitat d'encreuament a rebre panitumab en cas de progressió dels pacients tractats amb la millor teràpia de suport.

La conclusió de l'estudi va ser que, tal com s'ha apuntat en el cas de cetuximab, l'eficàcia d'aquest nou anti-EGFR en monoteràpia es limita als pacients sense mutacions en el gen KRAS, fins al punt que en l'informe de l'EMEA en què s'autoritza la comercialització de panitumab s'especifica que només s'utilitzarà en pacients que expressin EGFR i sense mutacions en el gen KRAS (wild type), amb càncer colorectal metastàtic que hagin fracassat en règims de QT que continguin fluoropirimidines, OX i IRI.²⁹⁶ L'Agència Europea del Medicament ha aprovat l'ús de panitumab com a segona línia, en combinació amb FOLFIRI, en pacients que han rebut un esquema basat en fluoropirimidines (excepte irinotecan) com a primera línia. Aquesta decisió es basa en els resultats de l'estudi fase III publicat recentment per Peeters *et al.*^{296,297}

L'estudi avaluava la combinació de panitumab amb FOLFIRI respecte a FOLFIRI en 1.186 pacients amb càncer colorectal metastàtic que havien progressat al tractament previ amb fluoropirimidines. Els resultats conclouien que els pacients amb KRAS wild type obtenien millors resultats en SLP, SG i TR que els pacients amb KRAS mutat, malgrat que els efectes eren inferiors en comparació amb els resultats d'estudis anteriors (SLP 5,9 vs 3,9 mesos [$p = 0,004$]), SG (14,5 vs 12,5 mesos, p : ns) i TR

(35% vs 10% [p < 0,001]). Cal tenir en compte que a l'estudi es va permetre l'encreuament dels pacients, fet que possiblement incideix en la manca de significació estadística de l'SG.

d. Aflibercept

L'ús d'aflibercept en segona línia i posteriors del càncer colorectal metastàtic es recomana sobre la base de l'estudi de fase III VELOUR, un assaig fase III, doble cec, aleatoritzat (1:1), multicèntric que va comparar el tractament amb aflibercept 4 mg/kg el dia 1 (n = 612) + FOLFIRI vs placebo 4 mg/kg (n = 614). No es permetia l'encreuament a aflibercept quan els pacients del grup control presentaven progressió. Com a variable principal es va fer servir l'SG i com a secundàries l'SLP i la taxa de resposta. Els pacients només havien d'haver rebut un tractament previ amb quimioteràpia per a la malaltia metastàtica mitjançant un esquema que contingues oxaliplatí. Segons l'informe EPAR, l'anàlisi primària d'eficàcia va demostrar una diferència petita però clínicament significativa d'1,44 mesos en la mediana d'SG entre els dos grups. A l'assaig, el risc de mort associat a aflibercept es va reduir un 18% comparat amb el grup control. Les variables d'eficàcia secundàries van ser consistents amb l'efecte observat per a l'SG. Es va demostrar la superioritat en SG de l'addició d'aflibercept a FOLFIRI respecte a la combinació placebo/FOLFIRI, tot i que la magnitud de l'efecte era petita. El resultat de la variable principal està refrendat pels resultats de les variables secundàries (SLP, taxa de resposta). En la segona línia del càncer colorectal metastàtic s'espera una mediana d'SG d'aproximadament 10-13 mesos. Un benefici d'SG d'HR = 0,817, encara que és robust, es considera relativament modest des del punt de vista clínic. La toxicitat global d'aflibercept en la combinació estudiada va ser considerada per l'EMA com a significativa, no sempre manejable, i en alguns pacients va portar fins i tot a l'aturada de la quimioteràpia. Però, tot i aquesta toxicitat, hi havia encara un avantatge petit però clínicament rellevant amb aflibercept (1,44 mesos), per la qual cosa es va considerar que els beneficis associats a aflibercept superaven els riscos.

Recentment s'han presentat els resultats de l'anàlisi d'eficàcia basada en biomarcadors a l'estudi Velour.

L'ús d'aflibercept en la malaltia avançada o metastàtica es considera després de la primera progressió i també en el tractament de primera línia quan hi ha metàstasis metacròniques irreseccables i el pacient ha rebut FOLFOX adjuvant en els 12 mesos previs.^{298,299}

e. Regorafenib

El regorafenib és un inhibidor de la proteïna-cinasa amb activitat davant les cinases implicades en l'angiogènesi del tumor (VEGFR1, -2, -3, TIE2), l'oncogènesi (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) i el microambient del tumor (PDGFR, FGFR). És un fàrmac oral amb dosi de 160 mg/dia durant 21 dies en cicles de 28 dies. Està indicat per al tractament de pacients adults amb càncer colorectal metastàtic (CCM) que han estat tractats prèviament o que no es consideren candidats a les teràpies disponibles. Com a teràpies prèvies es consideren la quimioteràpia basada en fluoropirimidines, una teràpia anti-VEGF i una teràpia anti-EGFR. L'estudi pivotal és el CORRECT, multicèntric, aleatoritzat (2:1), doble

cec, controlat amb placebo, fase III, on es compara regorafenib més la millor teràpia de suport (n = 505) vs la millor teràpia de suport més placebo (n = 255). Aquest estudi només va incloure malalts amb ECOG 0-1.

En termes d'SLP, regorafenib demostra retardar la progressió de la malaltia tant al còlon (n = 220, HR 0,55 [0,45-0,67]) com al recte (HR 0,45 [0,33-0,62]). En canvi, mostra benefici en SG en els pacients amb càncer de còlon (n = 495, HR 0,70 [0,56-0,89]), però no en els pacients amb càncer de recte (n = 220, HR 0,95 [0,63-1,43]).

Es va dur a terme una anàlisi exploratòria de tres biomarcadors genètics (KRAS, PIK3CA, BRAF) i 15 marcadors biològics no genètics que es consideren rellevants per al càncer colorectal (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 i TIMP-2). No s'han identificat biomarcadors sèrics o plasmàtics predictius que correlacionin els resultats amb el tractament amb regorafenib.³⁰⁰

L'estudi REBECCA³⁰¹ explora els resultats en 690 pacients inclosos en un programa d'ús compassiu francès multicèntric (136 centres). La mediana de temps de tractament és de 2,2 mesos, rang (0,1-20,5), La supervivència global mediana obtinguda va ser de 5,6 mesos. L'SG enregistrada a l'any va ser del 22%. Dos pacients van causar èxitus (un hematoma cerebral i una perforació intestinal) i se sospita una possible relació amb el fàrmac. Les manifestacions de toxicitat més freqüents van ser fatiga, síndrome mà-peu, diarrea, anorèxia, hipertensió i mucositis. La fatiga i la síndrome mà-peu van ser els esdeveniments adversos més freqüents de grau 3-4.

En el nostre àmbit es considera que regorafenib és un fàrmac d'ús excepcional en el tractament del càncer colorectal metastàtic. El Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF) considera que, en el cas de regorafenib, el benefici clínic obtingut no compensa el risc que s'assumeix.³⁰²

f. Trifluridina/tipiracil

L'assaig clínic RECURSE és un estudi fase III, multicèntric, aleatoritzat (2:1), doble cec, controlat amb placebo en què no es va permetre l'encreuament entre els grups.³⁰³ Els pacients eren visitats cada dues setmanes mentre estaven rebent el tractament i cada vuit després d'aturar-lo. La progressió radiològica i la resposta van ser avaluades per l'investigador cada vuit setmanes seguint els criteris RECIST versió 1,1. L'eficàcia es va analitzar en la població per intenció de tractar (ITT), constituïda per tots els pacients aleatoritzats, i la seguretat en tots els pacients que havien rebut almenys una dosi. Les característiques demogràfiques i de la malaltia estaven ben equilibrades entre els grups de tractament a l'inici de l'estudi. Els pacients inclosos a l'estudi RECURSE havien d'haver rebut tots els medicaments disponibles per al tractament del càncer colorectal metastàtic en el moment de dissenyar-lo. La indicació de regorafenib és la mateixa que la de trifluridina/tipiracil, però aquest medicament no estava comercialitzat al començament de l'estudi i només el 17% dels pacients inclosos en el grup d'intervenció i el 19,9% en el grup placebo hi havien estat tractats prèviament. Per tant, l'elecció de

placebo com a comparador es considera adequada. Respecte als tractaments administrats posteriorment, aproximadament un 40% dels pacients de cada grup van rebre alguna teràpia sistèmica. La proporció de pacients tractats amb regorafenib després de l'estudi va ser del voltant del 15% en ambdós grups. L'SG es considera una variable principal adequada per avaluar un medicament indicat en l'última línia de tractament del càncer colorectal metastàtic. La progressió de la malaltia i la resposta van ser valorades per l'investigador i, en conseqüència, el risc de biaix és més alt que si haguessin estat valorades per un comitè independent. No es va avaluar la qualitat de vida amb qüestionaris validats, cosa que es considera una limitació perquè és una variable rellevant en pacients amb esperança de vida curta. A l'European Public Assessment Report (EPAR) s'assenyala la manca d'eines suficientment sensibles per mesurar-la en pacients amb malaltia metastàtica tan avançada. No obstant això, es va avaluar el temps fins a ECOG ≥ 2 . S'ha de tenir en compte que la valoració de l'estat funcional pot ser subjectiva i no és una mesura directa de la qualitat de vida.

Trifluridina/tipiracil augmenta l'SG una mediana de 2 mesos i redueix el risc de mort un 31% respecte a PBO. Es considera un efecte modest en el context d'una última línia de tractament del càncer colorectal metastàtic. Pel que fa a l'anàlisi per subgrups de l'eficàcia en l'SG:

- Es va mantenir en els subgrups definits d'acord amb els criteris d'estratificació en els pacients que havien rebut prèviament regorafenib i en els que van desenvolupar refractarietat a fluoropirimidines durant l'última línia de tractament administrada abans de l'estudi,
- No es van observar diferències entre els grups en els pacients australians ni en els que havien rebut només dues línies prèvies de tractament, cosa que es podria explicar per la petita mida de la mostra de pacients inclosos a Austràlia i pels tractaments rebuts després de l'estudi, respectivament.

El benefici en l'SG es va mantenir així mateix quan es va ajustar per tres factors identificats com a significatius de pronòstic (temps des del diagnòstic de la primera metàstasi, estat funcional ECOG i nombre de llocs de metàstasi) (HR: 0,69; IC 95%: 0,58 a 0,81). D'altra banda, sembla que l'eficàcia és més baixa en pacients amb insuficiència renal moderada, però s'ha de considerar que només el 9,2% dels pacients inclosos es trobaven en aquesta situació. No es van incloure a l'assaig pacients amb insuficiència renal greu o terminal.

Els resultats del REOURSE en l'SLP concorden amb els de l'SG, amb un increment estadísticament significatiu de la mediana de 0,3 mesos. Com en l'SG, l'eficàcia en l'SLP es va mantenir en tots els subgrups analitzats excepte en els pacients australians, probablement a causa de la mida del subgrup. Es va portar a terme una anàlisi *post hoc* en la cohort de pacients del REOURSE inclosos a Espanya (n = 112; n trifluridina/tipiracil = 80 i n placebo = 32) i els resultats van ser consistents amb els de la població total de l'estudi [mediana de l'SG: 6,8 vs, 4,6 mesos (HR = 0,47; IC 95%: 0,28 a 0,78; p = 0,0032) i mediana de l'SLP: 2,0 vs, 1,7 mesos (HR = 0,47; IC 95%: 0,30 a 0,74; p = [0,001]).^{304,305}

No es van observar diferències entre trifluridina/tipiracil i PBO en l'TRO, però sí en la TCM a causa d'una proporció més gran de pacients amb malaltia estable en el grup d'intervenció. El temps fins a ECOG ≥ 2 va ser significativament més llarg en el grup d'intervenció que en el grup control.

Actualment no hi ha identificat cap marcador predictiu de resposta al tractament amb trifluridina/tipiracil. L'anàlisi per subgrups de l'SG i de l'SLP no va mostrar diferències segons l'estat del KRAS (wild type/mutat). No hi ha dades segons l'estat mutacional del BRAF perquè només estaven disponibles en el 15% dels tumors.

Els pacients inclosos en el RECURSE són similars als candidats a rebre tractament amb trifluridina/tipiracil. Quasi el 80% havien estat diagnosticats de malaltia metastàtica ≥ 18 mesos abans. La majoria (60,9%) havien rebut ≥ 4 línies prèvies de tractament i gairebé la meitat (46,5%) ≥ 4 per a la malaltia metastàtica, cosa que indica que la població estava intensament pretractada i és coherent amb la indicació aprovada. Respecte a l'edat, la mediana va ser de 63 anys, només un 7,5% tenia ≥ 75 anys i no es va incloure cap pacient d'edat ≥ 85 anys. La proporció amb estat funcional ECOG 0 i 1 i amb KRAS wild type i mutat va ser similar (50%) dins de cada grup i entre grups. L'exclusió de pacients amb estat funcional ECOG ≥ 2 i la petita mostra de pacients d'edat ≥ 75 anys es consideren limitacions perquè una proporció considerable de la població diana de trifluridina/tipiracil podria presentar aquestes característiques. La freqüència de visites i d'avaluació de la progressió radiològica es consideren adequades, així com l'associació del millor tractament de suport en ambdues branques.

El perfil de seguretat de trifluridina/tipiracil és consistent amb l'esperat per a un anàleg de pirimidines, amb la mielosupressió i la toxicitat gastrointestinal com les RA més freqüents. A l'estudi RECURSE, van experimentar alguna RA un 31% més de pacients en el grup de trifluridina/tipiracil que en el grup de placebo. Es desconeix si aquesta diferència té impacte en la qualitat de vida, però es considera un increment important atès que la diferència de la durada mediana de tractament és de només una setmana. Gairebé el 50% dels pacients del grup d'intervenció en el RECURSE van experimentar RA grau ≥ 3 , però sembla que aquestes són manejables i tenen una tolerabilitat acceptable atès el baix percentatge de discontinuacions per EA o EA greus (3,6%).

Es disposa dels resultats³⁰⁶ de la farmacovigilància durant un període de sis mesos de 3.420 pacients japonesos amb càncer colorectal metastàtic tractats amb trifluridina/tipiracil. El perfil de seguretat del medicament va ser similar al dels assaigs clínics i no es van observar EA diferents.

Com ja s'ha indicat, l'únic medicament comercialitzat actualment amb la mateixa indicació que trifluridina/tipiracil és regorafenib. Els dos fàrmacs són considerats pels panells de l'NCCN i de l'ESMO opcions vàlides un cop han fracassat les combinacions de QT convencional amb anticossos.

D'altra banda, també s'han avaluat l'eficàcia i la tolerància de la combinació de bevacizumab i quimioteràpia en pacients d'edat avançada.^{258,275} A l'estudi fase II BECOX,²⁵⁸ 68 pacients amb càncer

colorectal metastàtic amb ECOG 0-1 i ≥ 70 anys van rebre tractament amb capecitabina + oxaliplatí + bevacizumab x 6 cicles i posteriorment van continuar sense oxaliplatí. El temps fins a la progressió (objectiu primari) va ser d'11,1 mesos, amb una SG de 20,4 mesos i una taxa de resposta del 46%. Amb un esquema de tractament lleugerament diferent, l'estudi fase II AXELOX va demostrar una taxa de resposta (objectiu primari) del 46,8%, una SLP de 7,9 mesos i una SG de 20,1 mesos.²⁷⁵ Amb un perfil de toxicitat acceptable, la combinació de QT basada en capecitabina + bevacizumab pot ser considerada una opció de tractament en pacients d'edat avançada i ECOG ≤ 1 .

En el nostre àmbit (CatSalut) l'acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al Sistema Sanitari Integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) considera que, atesa la manca de criteris que permetin recomanar-ne la utilització de manera generalitzada, l'ús d'aquest medicament s'ha de considerar de forma excepcional.³⁰⁷

3. Combinació de tractaments dirigits

La triple teràpia, encorafenib, binimetinib i cetuximab, s'ha assajat en un estudi fase III amb 665 pacients amb càncer colorectal metastàtic BRAF V600E mutats que havien progressat a una o dues línies prèvies. Els pacients van ser aleatoritzats 1:1:1 a la triple teràpia, un doblet de cetuximab amb encorafenib o la branca control (cetuximab-irinotecan o cetuximab- FOLFIRI) a criteri de l'investigador. S'ha presentat una anàlisi intermèdia amb una mediana de seguiment de 7,8 mesos. La mediana d'SG en el grup de la triple teràpia és de 9,0 mesos, IC 95% (8,0-11,4) vs 5,4 mesos, IC 95% (4,8-6,6) en el grup control. Comparant el triplet amb el grup control l'HR és de 0,38 IC95% (0,29-0,49). Els esdeveniments adversos més comuns en el grup de la triple teràpia van ser majoritàriament gastrointestinals i relacionats amb la pell: nàusees, vòmits, diarrea i dermatitis acneïforme. Actualment aquest tractament es troba pendent d'avaluació per part de les agències reguladores (FDA i EMA). En el nostre entorn, fins que s'aprovi per part de l'EMA, l'AEMPS i el CatSalut, recomanem incloure l'opció de rebre tractament **en tercera línia** dins dels circuits de medicaments especials dels diferents centres a pacients amb les característiques següents: ECOG PS 0-1 i expectativa de vida superior a 3 mesos; recomanem la indicació del doblet d'encorafenib amb cetuximab, Aquesta decisió queda supeditada a una possible avaluació per part del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica (PHF) del CatSalut.

4. Immunoteràpia en inestabilitat de microsatèl·lits

Hi ha dades d'efectivitat i seguretat amb immunoteràpia en pacients amb càncer colorectal amb inestabilitat de microsatèl·lits. L'estudi fase II Keynote 164 va avaluar l'efectivitat de pembrolizumab (200 mg c/3 setmanes) en termes de resposta per criteris RECIST v1.1 (revisió central) en pacients que havien rebut dues o més línies de tractament previ (cohòrt A) i en pacients que havien rebut una o més línies prèvies (cohòrt B).³⁰⁸ En ambdues cohòrts es va observar una taxa de resposta del 33%, per la qual cosa va resultar un estudi positiu. L'SLP mitjana va ser de 2,3 mesos a la cohòrt A i de 4,1 mesos a la cohòrt B, amb una SG mitjana de 31,4 mesos a la cohòrt A i encara no assolida a la cohòrt B. També s'han publicat els resultats de la branca de tractament de la combinació de nivolumab 3 mg/kg i ipilimumab 1 mg/kg en pacients amb càncer colorectal metastàtic o recurrent amb tumors amb

inestabilitat de microsatèl·lits (estudi fase II Checkmate 142).³⁰⁹ En aquest cas es van incloure pacients que havien progressat o eren intolerants a una o més línies de tractament, tot i que també eren elegibles pacients que rebutjaven la quimioteràpia. El 76% dels pacients inclosos havien rebut dues o més línies de tractament. La taxa de resposta observada, objectiu primari de l'estudi, va ser del 54,6%, amb un 83% de respostes prolongades (igual o superior a 6 mesos). En ambdós estudis el perfil de toxicitat va ser l'esperat.

Segona línia

En segona línia s'ha de triar el tractament més adequat en funció del perfil molecular del pacient i l'efectivitat i toxicitat dels tractaments previs assajats. En pacients amb ECOG PS 0-1 i expectativa de vida superior a 3 mesos es recomana:

a. RAS WT

- FOLFIRI ± panitumumab. Si no han rebut anti-EGFR prèviament.
- FOLFIRI ± aflibercept. En cas d'haver estat tractats amb bevacizumab en primera línia aquest ha d'haver estat ben tolerat.
- FOLFOX ± bevacizumab. En cas d'haver rebut bevacizumab en primera línia, l'han d'haver rebut durant ≥ 3 mesos amb una SLP > 9 mesos.
- Irinotecan en monoteràpia ± cetuximab. En cas de contraindicació de 5-FU.

b. MUT

- FOLFIRI ± aflibercept. En cas d'haver rebut bevacizumab en primera línia, aquest ha d'haver estat ben tolerat.
- FOLFIRI ± bevacizumab. Només si han rebut bevacizumab en primera línia durant més de 3 mesos amb una SLP > 9 mesos.
- FOLFOX ± bevacizumab. En cas d'haver estat tractats amb bevacizumab en primera línia l'han d'haver rebut durant ≥ 3 mesos amb una SLP > 9 mesos.

Tercera línia

En tercera línia s'ha de triar el tractament més adequat en funció del perfil molecular del pacient, l'efectivitat i la toxicitat dels tractaments previs assajats. En pacients amb ECOG PS 0-1 i expectativa superior a 3 mesos es recomana:

RAS WT

- Irinotecan en monoteràpia ± cetuximab
- Cetuximab en monoteràpia
- Panitumumab en monoteràpia

BRAF V600E mutats

En **tercera línia de tractament**, els pacients amb aquesta mutació es beneficien de tractament dirigit basat en l'estudi BEACON. Aquesta indicació, el 27/1/2020 es troba pendent d'avaluació per part de les agències reguladores.

Taula 6. Estudis que avaluen línies posteriors de tractament del càncer colorectal avançat i/o metastàtic

Ref.	Estudi	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Resultats	Conclusions
251	Sobrero AF <i>et al.</i> (2008)	Estudi EPIC Fase III, aleatoritzat, obert	1.298 2a línia met	Cetu set + IRI (c/3 set) vs IRI (c/3 set)	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]) Neutropènia grau ≥ 3: 31,8% vs 25,4% En el subgrup de pacients 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])	Possible confusió en els resultats de les anàlisis de supervivència ja que el 47% dels pacients del grup IRI van rebre cetu durant el seguiment. En pacients que han progressat a QT basada en FU/OX, cetu + IRI millora els resultats d'eficàcia i qualitat de vida respecte a IRI sol. Els pacients KRAS mutat responen pitjor a cetu.
310	Cunningham D <i>et al.</i> (2004) (BOND)	Fase III, aleatoritzat, obert	329 2a-3a línia 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 grau ≥ 3: 65,1% vs 43,5% (p < 0,001) Neutropènia, diarrea grau ≥ 3: cetu + IRI > cetu	Pacients que han progressat a QT basada en IRI. Reducció del 46% del risc de progressió. No aporta diferències en SG. Cetu obté resultats comparables a QT basada en OX, en malaltia refractària a IRI.
289	Tournigand C (2004)	GERCOR	226	Branca A: FOLFIRI → FOLFOX6 BRANCA B → FOLFOX6 → FOLFIRI	SLP a 1a L Branca A: FOLFIRI: 8,5 IC95%[7,0-9,5] Branca B: FOLFOX: 8,0 IC96% [6,2-9,4]; P: 0,26 SLP a 2a L Branca A: FOLFOX: 4,2 IC95%[3,7-5,2] Branca B: FOLFIRI: 2,5 IC95%[2,1-3,3] P: 0,003 Segona SLP = BRANCA A 14,2 IC95%[12,0-16,9]; BRANCA B 10,9 IC95% [9,0-14,6]; p = 0,64 SG BRANCA A 21,5 IC95% [16,9-25,2]; BRANCA B 20,6 IC95%[17,7-24,6]; p = 0,99	No hi ha diferències entre les branques de tractament segons la seqüencialitat.
311	Rothenberg ML <i>et al.</i> (2008)	Fase III, aleatoritzat, obert	627 2a línia 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 és inferior a FOLFOX en segona línia de CCRm. Estudi de no-inferioritat.
287	Giantonio BJ <i>et al.</i> (2007)	Fase III, aleatoritzat, obert	829 2a línia 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 mort = 0,75; p = 0,0011) vs 10,2 m Hipertensió, hemorràgia, vòmits grau ≥ 3: FOLFOX4 + BV > FOLFOX4	Pacients que han progressat a QT basada en FU/IRI. L'addició de BV a FOLFOX millora la supervivència en pacients amb CCRm tractats prèviament.

Ref.	Estudi	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Resultats	Conclusions
286	Porschen (2007)	Fase III grup 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	
293,312	Jonker <i>et al.</i> (2007) Karapetis <i>et al.</i> (2008)	Fase III, aleatoritzat, obert	572 3a línia 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 subgrup de pacients KRAS wild type (n = 230): SLP: 3, 7m 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])	Pacients intolerants o que han progressat a QT basada en IRI i OX. Cetu en monoteràpia en "última línia" per al tractament del CCRm és superior a la mTS. Valida indirectament el braç control de l'AC pivotal (Cunningham <i>et al.</i>).
291	Vincenzi <i>et al.</i> (2010)	Fase II	48 3a línia met	BV + 5-FU/folínic	SLP 3,5 mesos (IC95% 2,3-6,9 mesos) i la mediana SG 7,7 mesos (IC95% 3,9-11,9 mesos). Toxicitats grau 3- 4: diarrea (20,8%), fatiga (14,5%) i estomatitis (12,5%). Altres toxicitats: hipertensió, trombotosi i perforació intestinal en un 50%, 18,7%, i 4,16%, respectivament	Modest benefici de l'ús de bevacizumab en combinació amb l'esquema De Gramont en pacients àmpliament pretractats.
295,313	Van Cutsem E <i>et al.</i> (2007) Amado G <i>et al.</i> (2008)	Fase III, aleatoritzat, obert	463 2a-3a línia met	Pani vs mTS	TR: 10% vs 0% (p < 0,0001) SLP: 8 set vs 7,3 set (HR = 0,54 [IC 95% 0,44 -0,66]) SG: HR = 1,0 [IC 95% 0,82-1,22] En el subgrup de pacients KRAS wild type (n = 243): SLP: 12,3 set vs 7,3 set (HR = 0,45 [IC 95% 0,34-0,59]) SG: HR = 0,99 [IC 95% 0,75-1,29]	Pacients que han progressat a QT amb FU, IRI o OX. En pacients KRAS mutat no s'observa benefici en SLP de panitumumab (HR = 0,99). L'eficàcia de panitumumab en monoteràpia en el CCRm es redueix als pacients KRAS wild type.
297	Peeters <i>et al.</i> (2010)	Fase III, aleatoritzat, obert	1.186 2a línia 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 mutat: 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 mutat: 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 mutat: 13 vs 14% (p = ns)	Panitumumab millora de forma significativa en pacients KRAS wild type, l'SLP i resposta objectiva, però no l'SG. Aquest benefici no es manté en pacients KRAS mutat.
299	Van Custem	Fase III, aleatoritzat, doble cec	1.226 2a línia met	Afli + FOLFIRI vs FOLFIRI	SLP: 6,90 m vs 4,67 m (HR 0,758 [IC95% 0,578-0,995 p = 0,00007])	Es va demostrar la superioritat en SG de l'addició d'affibercept a FOLFIRI respecte a la combinació placebo/FOLFIRI, tot i que la magnitud de l'efecte era

Ref.	Estudi	Tipus d'estudi	n	Tractaments	Resultats	Conclusions
	<i>et al.</i> , VELOUR (2013)				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)	petita. Un benefici d'SG d'HR = 0,817, encara que és robust, es considera un benefici clínic relativament modest.
288	Bennoun a (2013)	Estudi de fase III, obert, prospectiu, aleatoritzat (1:1), multicèntric i internacional	820 2a línia després d'haver progressat en 1a línia a BV	Quimioteràpia (QT) + Bevacizumab (n = 409) Vs QT (n = 410)		QT = fluorouracil en bol, en infusió contínua o capecitabina + irinotecan o oxaliplatí ± bevacizumab 2,5 mg/kg/setmana iv (= 5 mg/kg iv c/2 setmanes iv o 7,5 mg/kg c/3 setmanes iv). Tots els tractaments estàndard basats en fluoropirimidines + oxaliplatí o irinotecan estaven permesos.
300	Grothey A	Fase III, multicèntric (aleatoritzat (2:1), doble cec, controlat amb placebo, REBECCA	3a línia o posterior	Rg + MTS vs placebo + MTS	Pacients que han estat tractats prèviament o que no es consideren candidats a les teràpies disponibles. Com a teràpies prèvies es consideren la quimioteràpia basada en fluoropirimidines, una teràpia anti-VEGF i una teràpia anti-EGFR. SG dies (mediana [IC 95%]); 194 (177,214) vs 152 (134,178); 0,79 IC 95% 0,664-0,939 ; p = 0,003791 SG mesos (1 mes = 28 dies) = 6,9 vs 5,4 SG als 12 mesos: 24,1% vs, 17,0%	
301	Adenis A, (2016)	Cohort	654 (de 1.178 pacients que hi havia a la cohort)	Programa d'accés expandit per a pacients que no van ser inclosos al REBECCA	SG 5,6 (2,4-11,4)	
304	Longo-Muñoz F (2017)	RECOURSE	112	TAS-102 + MTS vs placebo + MTS	SLP 2,0 (TAS-102) vs 1,7 (PBO) mesos HR 0,47 IC95%[0,30-0,74]; p < 0,001 SG 6,8 (TAS-102) vs 4,6 (PBO) mesos HR 0,47 IC95%[0,28-0,78]; p = 0,0032	

SLP: supervivència lliure de progressió; TR: taxa de resposta; SG: supervivència global; HR: hazard ratio; m: mesos; set: setmanes; met: metastàtic; tox: toxicitat; QT: quimioteràpia; CCRm: càncer colorectal metastàtic; mTS: millor teràpia de suport; AC: assaig clínic; FU: 5-fluorouracil; LV: folinat càlcic; OX: oxaliplatí; IRI: irinotecan; cetu: cetuximab; pani: panitumumab; FOLFOX4: OX dia 1 + De Gramont; De Gramont: LV + FU bol + infusió FU 2 2 h x 2 d c/14 dies; segona SLP: temps des de l'aleatorització a la progressió a la segona línia de QT; MTS: millor teràpia de suport; PBO: placebo.

D. TRACTAMENT LOCOREGIONAL PAL·LIATIU DEL CÀNCER DE RECTE

Aproximadament el 15-20% dels pacients diagnosticats de càncer de recte presenten metàstasis en el moment del diagnòstic. Les més freqüents són les hepàtiques. La supervivència mitjana és de 5 a 6 mesos sense tractament i un percentatge elevat d'aquests pacients tenen malaltia metastàtica no resecable.³¹⁴ Així com el paper de la radioteràpia en el càncer de recte avançat està ben establert, la indicació en el pacient metastàtic no està prou definida. Actualment no hi ha un consens ben establert per indicar la radioteràpia en el maneig inicial d'aquests pacients. Si el que es busca amb la utilització d'RT és l'augment de la supervivència, els resultats són contradictoris atès que hi ha estudis retrospectius que demostren un augment en la supervivència,^{315,316} mentre que en altres, com el de Lee,³¹⁷ no es demostra.

Podem descriure tres escenaris possibles per a l'administració de radioteràpia en el pacient metastàtic:

- Pacient resecable
 - Pacient potencialment resecable
 - Pacient irresecable
- En el cas de **pacients resecables**, la utilització de quimioradioteràpia en càncer de recte metastàtic és un altre dels escenaris controvertits.

És sabut que la resecció del tumor primari afavoreix un millor pronòstic dels pacients en estadi IV³¹⁸ resecables i fins i tot en pacients irresecables.³¹⁹ A l'estudi de Lin³²⁰ només es troba un augment de la supervivència en aquest subgrup. Altres estudis³²¹ en confirmen el benefici en la malaltia resecable. La utilització de radioquimioteràpia de cicle llarg, en endarrerir la cirurgia i no permetre la concomitància amb un tractament sistèmic més efectiu, pot portar a la progressió de la malaltia per la qual cosa es proposa la utilització de radioteràpia de cicle curt en aquests estadis. En canvi l'ús del cicle curt no retarda l'opció quirúrgica i és l'opció recomanada en pacients amb malaltia potencialment resecable.³²² En termes generals podem comprovar que la radioteràpia té un paper important en aquest subgrup de pacients (Taula 7.).

El paper de la radioteràpia adjuvant en estadi IV del càncer de recte s'ha estudiat en una metanàlisi en què es posa de manifest que és útil per reduir la recaiguda local però no pel que fa a supervivència general ni supervivència lliure de malaltia.³²³

Com en el cas del càncer de recte localment avançat, la radioteràpia preoperatòria és superior a la postoperatòria en el pacient metastàtic.³²⁴

- En els **pacients potencialment resecables**, el tractament multimodal és una opció atractiva.

La utilització del cicle curt juntament amb quimioteràpia neoadjuvant (basada en l'assaig RAPIDO) i la posterior cirurgia, tant de les metàstasis com del tumor primari, s'ha estudiat amb bons resultats pel que fa a respostes completes (26%) i taxes d'R0 (72%) a l'estudi fase II de Dijk, que aconsegueix taxes de supervivència del 80% als 2 anys.³²⁵ Aquests resultats són comparables, o millors, que els que s'aconsegueixen amb altres esquemes de quimioteràpia neoadjuvant. Cal destacar que no es comprova progressió tumoral durant el tractament, tal com es posa de manifest a l'estudi fase II de Kim, que obté taxes del 78% de resecció quirúrgica.³²⁶

En els casos potencialment resecables, tot i que la progressió metastàtica és comú, el control local a llarg termini i l'augment de supervivència són possibles³²⁷ amb la utilització de radioteràpia de cicle curt dins d'un tractament multimodal.

Aquesta aproximació està avalada per altres estudis que la consideren apropiada perquè presenta una toxicitat acceptable, *downstaging* i reseccions R0.³²⁸

- En el **pacient irreseccable**, la radioteràpia és eficaç com a tractament pal·liatiu²⁷⁸ amb taxes de resposta del 79,87% i del 78% pel que fa a alleujament del dolor, hemorràgia i simptomatologia obstructiva, respectivament.³²⁹

En aquests casos, la radioteràpia té com a principal indicació millorar la qualitat de vida i la simptomatologia local: dolor, hemorràgia i obstrucció. Passa el mateix amb la cirurgia. La radioteràpia, a més de millorar la simptomatologia, en alguns estudis aconsegueix augmentar el control local i millorar el pronòstic, per la qual cosa pot ser una estratègia d'utilitat.³¹⁶

En pacients irreseccables, l'ús de radioteràpia juntament amb quimioteràpia és segur i ben tolerat³³⁰ i permet, en alguns casos, convertir pacients en operables i aconseguir una cirurgia curativa.

Atès l'augment de la supervivència que s'aconsegueix amb els tractaments de què disposem actualment, és important definir el tractament local en aquest tipus de pacients per a la pal·liació de símptomes, millorar el control local i facilitar una possible cirurgia posterior²⁶⁵ que podria millorar el pronòstic i la supervivència.^{280,281}

D'acord amb les guies del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) es recomana el tractament local pal·liatiu.³³³

En estudis com el de Zhang³³² es confirma un benefici en la supervivència respecte al grup en què no s'aplica el tractament local.

Taula 7. Recomanació d'altres guies clíniques per al tractament del càncer de recte locoregional pal·liatiu

Guia clínica	Contingut
NCCN v2, 2018	MRC lliure: QT seguida d'SCRT. MRC afectat: QT seguida d'LCRT. SCRT seguida de QT. LCRT seguida de QT.
FRENCH GUIDELINE 2016	No proposa tractament estàndard.
ESMO	QT perioperatòria.
SECOND ST, GALLEN EORTC	QT seguida d'SCRT.

RECOMANACIONS

- Càncer de recte M1 irresecable: radioteràpia de cicle curt.
- Càncer de recte M1 potencialment resecable:
 - MRC lliure: radioteràpia de cicle curt.
 - MRC afectat: quimioradioteràpia de cicle llarg.

E. MALALTIA OLIGOMETASTÀTICA

La malaltia oligometastàtica (MOM) es caracteritza per la presència de poques metastasis, en determinades localitzacions, associada a la pràctica de tractaments locals ablatius. Les estratègies per a pacients amb MOM s'han de basar en la possibilitat de resecció de totes les masses tumorals amb resecció R0.

Generalment, un procés neoplàstic es considera MOM quan hi ha 2-3 metastasis, tot i que ocasionalment n'hi pot haver fins a 5 o més. La localització més habitual és visceral, limfonodal o en llocs com: fetge, pulmons, peritoneu, ganglis o ovaris. Els pacients amb una o dues metastasis al fetge i una metastasi òssia es classifiquen com a MOM perquè es poden beneficiar del tractament ablatiu localitzat. En els pacients amb malaltia confinada en un òrgan (habitualment el fetge) o en pocs òrgans amb predomini visceral s'assoleix una supervivència a llarg termini o fins i tot la curació (20-50%).^{177,334} En pacients amb MOM més estesa que implica més localitzacions com el tumor primari, fetge, pulmons, ganglis, os, SNC, ovari i més de quatre òrgans, el valor de l'aproximació quirúrgica és controvertit i adquireixen més rellevància els tractaments locals ablatius. L'objectiu en aquest grup és controlar la malaltia a llarg termini per contribuir a la supervivència global.

D'altra banda, en pacients amb malaltia en altres localitzacions, com ara lesions múltiples òssies o cerebrals, aquests tractaments només es recomanen per prevenir complicacions immediates.

Pel que fa als tractaments disponibles, consisteixen en múltiples abordatges tant locals com locoregionals: radioteràpia (SBRT, vegeu annex), radiofreqüència o peritoneoectomia amb o sense quimioteràpia intraperitoneal.

RECOMANACIÓ

Els pacients amb càncer colorectal i malaltia oligometastàtica (MOM) han de ser avaluats en grups multidisciplinaris, la composició ideal dels quals inclou cirurgians generals experts en càncer colorectal, preferiblement amb experts en abordatges peritoneals, hepatobiliars i cirurgians toràcics, amb inclusió obligatòria de patòlegs, radiòlegs i oncòlegs mèdics i de radioteràpia.

En pacients amb càncer colorectal i malaltia oligometastàtica (MOM), el tractament d'elecció és el sistèmic (amb excepció dels pacients amb metàstasi única o poques metàstasis hepàtiques o pulmonars).

El millor tractament local per a cada pacient s'ha de decidir en comitè multidisciplinari en funció de la localització de les metàstasis i de l'objectiu que es pretén assolir en cada cas (nivell d'evidència V A).

F. SUPORT NUTRICIONAL EN PACIENTS AMB CÀNCER COLORECTAL

Històricament, s'ha considerat que el càncer colorectal presenta un baix risc de desnutrició. Això no obstant, estudis recents han observat una prevalença de desnutrició superior al 40% tant en pacients sotmesos a cirurgia com en pacients en estadis avançats de malaltia (estadis III-IV).^{335,336}

La desnutrició en pacients amb càncer s'explica per diferents alteracions que interactuen entre si: ingesta oral inadequada que ocasiona pèrdua de pes, depleció de la massa muscular amb impacte negatiu en la capacitat funcional i la qualitat de vida i una síndrome d'inflamació sistèmica amb afectació de les rutes metabòliques.³³⁷

És conegut l'impacte negatiu de la desnutrició en l'eficàcia, la tolerància i la resposta als tractaments oncoespecífics dels pacients amb càncer.³³⁸

A més, una pèrdua important de pes pot repercutir negativament en el PS (*performance status*) de l'individu, la qual cosa implica la necessitat de reduir la dosi dels tractaments oncoespecífics planificats i, en conseqüència, una probable reducció de l'efecte antitumoral d'aquests.³³⁹ També cal tenir en compte que l'estat nutricional ha demostrat ser un fort determinant de la qualitat de vida del pacient amb càncer.³⁴⁰ Per tot això, cal monitorar l'estat nutricional dels pacients de càncer colorectal amb

l'objectiu de mantenir o restablir el seu estat nutricional així com minimitzar els efectes adversos secundaris dels tractaments oncoespecífics.

a. Cribratge de la desnutrició

Per poder identificar la desnutrició precoçment, el primer pas és fer un cribratge nutricional, tal com recomanen les guies de la Societat Europea de Nutrició Clínica i Metabolisme (ESPEN) i les de la Societat Americana de Nutrició Parenteral i Enteral (ASPEN). Aquest, s'ha de fer a tots els pacients en el moment del diagnòstic oncològic i, si resulta negatiu, s'ha de repetir de forma regular. En cas que resulti positiu, cal practicar una avaluació completa de l'estat nutricional per poder iniciar la intervenció nutricional.^{337,341,342}

Hi ha diferents eines per al cribratge de la desnutrició, però es recomana fer ús d'una eina validada en pacients oncològics, L'any 2017 es va publicar el NUTRISCORE, cribratge de desnutrició validat en pacients oncològics ambulatoris amb més sensibilitat i especificitat que altres eines validades també en aquest tipus de pacients. Vegeu l'Annex 6.³⁴³

b. Avaluació nutricional

Portar a terme una avaluació nutricional completa requereix un resum de la història clínica, conèixer els antecedents personals del pacient i la seva situació social. Tant la història dietètica com l'antropomètrica són indispensables i han d'anar acompanyades de la simptomatologia recent que pugui interferir en la ingesta i/o absorció de nutrients. L'avaluació nutricional també ha d'incloure una avaluació de l'estat funcional i una exploració física per avaluar la pèrdua de massa muscular. Per tot això, la valoració global subjectiva generada pel pacient (VGS-GP) es considera una eina àmpliament reconeguda i validada per a l'avaluació de l'estat nutricional del pacient oncològic.³⁴⁴ És convenient acompanyar-la de paràmetres analítics i marcadors d'inflamació sistèmica com l'albumina i la PCR.

c. Intervenció nutricional

La intervenció nutricional ha de ser dinàmica per adaptar-se en tot moment tant a l'estat nutricional del pacient com a la situació oncoespecífica de la malaltia. Sempre que sigui possible, s'ha d'utilitzar la via oral o l'enteral i deixar la via parenteral només per a aquelles situacions en què la via enteral no es pugui utilitzar.

El consell dietètic específic segons simptomatologia és el primer pas en l'atenció nutricional del pacient amb càncer segons les guies de l'ESPEN.³³⁷

La suplementació nutricional està indicada en pacients que no arriben a assolir un mínim del 75% dels seus requeriments nutricionals teòrics calculats i també en aquells pacients que, tot i assolir-los, ja presenten un estat de malnutrició (perquè no els han assolit durant un període de temps anterior o a causa d'una absorció disminuïda).

La nutrició enteral està indicada en pacients que no arriben a assolir la meitat dels requeriments nutricionals per via oral, tot i haver optimitzat el tractament simptomàtic que dificulta la ingesta o l'absorció de nutrients i emprat tant el consell dietètic com la suplementació nutricional.

Quant a la nutrició parenteral, tot i que hi ha certa reticència a la indicació de nutrició parenteral, cal comprendre que és la forma indicada de proporcionar els nutrients a pacients que no es poden nodrir per via digestiva. Endarrerir la indicació de nutrició parenteral en pacients amb càncer empitjora el seu estat nutricional i n'augmenta la morbimortalitat.³⁴⁵

Generalment, la nutrició parenteral queda reservada només als pacients que presenten obstrucció intestinal maligna, previsiblement reversible, amb mucositis grau IV que contraindica la col·locació d'una sonda nasogàstrica o amb una alteració de la integritat intestinal que compromet greument la capacitat d'absorció intestinal.

Independentment de la via utilitzada per nodrir el malalt, cal prestar sempre especial atenció a prevenir la síndrome de realimentació, tant en pacients malnodrits com en aquells que hagin tingut un dejuni prolongat.³³⁷

iii. Durant l'etapa perioperatòria: en el cribatge de la desnutrició abans de la cirurgia s'ha d'iniciar un suport nutricional intensiu en pacients que presenten desnutrició prequirúrgica i, en cas de desnutrició greu, posposar la cirurgia 10 dies.³⁴⁶

iv. Tractament oncoespecífic amb intenció curativa: abans de començar els tractaments oncoespecífics s'ha de facilitar consell dietètic per adaptar la dieta a la possible aparició de símptomes que comprometin la ingesta alimentària i/o l'absorció de nutrients. Durant el tractament, infermeria ha de portar a terme el cribatge de desnutrició a l'inici i cada 15 dies per derivar els pacients amb resultat positiu a la unitat de nutrició.

1. En pacients amb risc d'oclusió intestinal (tumors estenosants, tumors que ocupen gran part de la llum intestinal...) o en situació de suboclusió intestinal, està indicada una dieta de baix contingut en residus³⁴⁷ i s'ha de valorar la possibilitat de restringir, i fins i tot retirar, l'alimentació convencional per substituir-la per nutrició enteral (sense fibra) per via oral.

2. Els pacients portadors d'una colostomia o una ileostomia de descàrrega amb dèbit abundant requereixen un consell dietètic dirigit tant a prevenir la deshidratació com a disminuir la velocitat del trànsit intestinal. Se'ls ha d'indicar una dieta amb baix contingut en residus (fibra, greix i lactosa) i valorar la possibilitat de complementar-la amb un complex vitamínic-mineral (si la durada de la indicació és prolongada). La utilització de fibra soluble per augmentar la consistència de la femta pot resultar útil. S'han de fer controls iònics freqüents. Per prevenir la pèrdua de pes en aquests casos es pot indicar la suplementació nutricional de baixa osmolaritat (tot i que el pacient ingereixi més d'un 75% dels seus

requeriments nutricionals). Per tots aquests motius, els pacients amb colostomia/ileostomia amb dèbit abundant s'han de derivar a la unitat de nutrició durant el tractament oncoespecífic.

- v. Pacients en tractament amb intenció pal·liativa:** l'objectiu del suport nutricional ha d'anar dirigit a intentar pal·liar la simptomatologia que pugui empitjorar l'estat nutricional amb la finalitat de millorar la percepció del pacient respecte a la seva qualitat de vida. La intervenció nutricional s'ha de basar, en aquest cas, en el consell dietètic acompanyat, si cal, de suplementació nutricional. La utilització de nutrició artificial en aquests pacients no és una pràctica habitual i se n'ha d'estudiar la indicació de forma individualitzada. Generalment, la nutrició parenteral queda reservada a aquells pacients en els quals el pronòstic vital està més condicionat per l'estat nutricional que per l'evolució del càncer.

G. CURES D'INFERMERIA ASSOCIADES AL CÀNCER COLORECTAL

La infermera de pràctica avançada en càncer colorectal, com a part de l'equip multidisciplinari, amb experiència, coneixement específic i el desenvolupament d'habilitats avançades per a la presa de decisions, és la professional de referència de l'equip assistencial, del pacient i de la família. Ofereix suport assistencial i continuïtat en les cures, a més de suport en les tasques de gestió durant tot el procés.³⁴⁸

L'objectiu principal de la infermera gestora de casos amb malalts diagnosticats de càncer colorectal és millorar l'efectivitat i l'eficiència dels serveis sanitaris implicats en l'atenció de situacions complexes durant tot el procés de malaltia i proporcionar unes cures de qualitat.³⁴⁹

La visió holística i la capacitat d'infermeria de donar informació apropiada i adaptada a les necessitats individuals en cada moment i durant tot el procés oncològic és la base per proporcionar cures de qualitat.³⁵⁰

a. Rol assistencial

Primera visita

Tots els pacients candidats a tractament oncoespecífic (QT i/o RDT) tenen una primera visita amb la infermera que consta de:

- Acol·lida: es presenta al pacient la institució, els circuits, l'equip integrant de la unitat i se li faciliten telèfons de suport amb els quals pot contactar en cas de simptomatologia o dubtes que puguin sorgir.
- Valoració integral del pacient/de la família, que engloba tant aspectes físics com psicosocials, amb l'objectiu d'establir un pla de cures que doni resposta a les seves necessitats i permeti fer les derivacions als diferents professionals: psicooncologia, treball social, nutrició, consell genètic, deshabitació tabàquica i cures pal·liatives, entre d'altres,

- Educació sanitària oral i escrita sobre la malaltia, proves diagnòstiques i terapèutiques, col·locació d'un catèter central (PAC o PICC), tractaments de QT, RT, biològics (via d'administració, durada, periodicitat), possibles toxicitats associades més freqüents i recomanacions per al control i el maneig en cas d'aparició d'aquestes.

Visites de seguiment

Durant les visites de seguiment es controlen els símptomes relacionats amb la malaltia i/o amb la toxicitat del tractament i es reforça l'educació sanitària del pacient perquè pugui actuar adequadament i afavorir la seva autonomia.

D'altra banda, en aquestes visites s'inclouen cures específiques de ferides quirúrgiques, ostomies, lesions cutànies, etc.

El nombre de visites successives s'individualitza segons les necessitats concretes de cada pacient, en funció de la tolerància als tractaments, la fragilitat, el malestar emocional i/o social, etc.

Finalment, dins de les visites de seguiment, se'n programa una en acabar el tractament. Aquesta visita permet valorar els efectes secundaris que presenta el pacient un cop acabat el tractament i elaborar un pla de cures més acurat, així com les derivacions a altres especialistes que es considerin oportunes. A més, permet resoldre dubtes relacionats amb els seguiments mèdics, reforçar estils de vida saludables, facilitar la incorporació al món laboral, etc.

Aquestes visites poden ser presencials o telefòniques, programades o a sol·licitud del pacient o de la família.

b. Rol de gestió

Les funcions gestores d'infermeria durant el procés oncològic inclouen diferents activitats, entre les quals destaquen la gestió de casos del comitè, l'agilització de proves del procés diagnòstic, l'estadificació i el tractament perquè es facin dins dels terminis previstos, la coordinació dels plans de cures, la gestió d'accessos venosos, la connexió entre els diferents serveis de l'hospital i extrahospitalaris i la col·laboració amb el registre i l'obtenció de dades i dels indicadors de qualitat relacionats amb l'activitat assistencial, de recerca i docència.

c. Rol de formació, docència i recerca

La recerca permet un millor desenvolupament professional i promou l'aprenentatge, el treball en equip, el consens d'estratègies terapèutiques i de seguiment, en definitiva, generar coneixement basat en l'evidència per millorar la pràctica.

En aquest sentit, la infermera col·labora en el desenvolupament de guies, protocols, formació a altres membres de l'equip i/o professionals, participació en jornades i congressos, publicacions i línies de recerca pròpies.

Annex 1. Seguiments

SEGUIMENT DEL CÀNCER DE CÒLON I RECTE DE BAIX RISC

Mes	Visita de control	CEA*	Perfil bioquímic I oncològic. Hemograma	Ecografia abdominal	TC abdominopelviana	TC tòrax	Colonoscòpia **
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	

** Colonoscòpia

1. Si no ha estat complerta en el preoperatori, s'ha de realitzar en el control 1 o 2
2. Si el resultat és negatiu, l'estudio no s'ha de complementar amb una colonoscòpia en el termini d' 1, 3 i 5 anys de la intervenció quirúrgica.
3. Si apareix un pòlip o un càncer hereditari familiar: cada any.
4. Si el pacient presenta una displàsia de grau alt: cada 6 mesos
5. S'ha de valorar la colonoscòpia davant l'aparició de símptomes.

SEGUIMENT DEL CÀNCER DE CÒLON I RECTE D'ALT RISC

Còlon: quan es produeix com a mínim una d'aquestes circumstàncies: T4, N+, marges quirúrgics micropositius, seguiment d'una recidiva resecada.

També són d'alt risc els pacients intervinguts d'urgència per una neoplàsia ocluída o perforada i els que presenten factors dolents de risc patològic.

AP

Recte: quan es produeix com a mínim una d'aquestes circumstàncies: T3 tractat sense radioteràpia neoadjuvant o postcirurgia, T4, N1.

Mesorecte no íntegre, marges positius

Mes	Visita de control	CEA*	Perfil bioquímic I oncològic. Hemograma	TC tòrax	TC abdominopelviana	Colonoscòpia ****
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 cas de metàstasi hepàtica i / o pulmonar ressecada.

** En cas de càncer de recte (la TC de tòrax ha de ser semestral en cas de càncer de recte i anual en el càncer de còlon).

*** En cas de càncer de recte o còlon (la TC de tòrax ha de ser semestral en cas de càncer de recte i anual en càncer de còlon).

**** Colonoscòpia

1. Si no ha estat completa en el preoperatori, cal realitzar-la en el control 1 o 2.
2. Si el resultat és negatiu, cal complementar l'estudi amb una colonoscòpia a el cap d'1, 3 i 5 anys de la intervenció quirúrgica.
3. Si apareix un pòlip o un càncer hereditari familiar: cada any.
4. Si el pacient presenta una displàsia de grau alt: cada 6 mesos.
5. Cal valorar la colonoscòpia davant l'aparició de símptomes.

En cas d'esteatosi hepàtica cal efectuar una RM per al seguiment. En cas de metàstasis hepàtiques tractades amb RF aïllada o associada a la cirurgia, s'aconsella realitzar una TC a el cap d'un mes per verificar si el tractament ha estat complet.

Annex 2. Definició dels diferents esquemes de quimioteràpia citats a la guia

Règim	Fàrmacs i dosificació	Freqüència
	<i>Fluoropirimidines</i>	
Esquema Mayo	LV 20 mg/m ² bol, dies 1 a 5 FU 425 mg/m ² bol, dies 1 a 5	Cada 4-5 setmanes
Esquema Mayo modificat	LV 200 mg/m ² en 15 minuts dies 1 a 5 FU 400 mg/m ² bol dies 1 a 5	Cada 4-5 setmanes
Esquema Roswell Park (RP)	LV 500 mg/m ² en 2 hores FU 500 mg/m ² bol	Setmanalment, 6 setmanes de cada 8
Esquema De Gramont	LV 200 mg/m ² en 2 hores, dies 1 i 2 FU 400 mg/m ² bol, dies 1 i 2 FU 600 mg/m ² infusió durant 22 hores, dies 1 i 2	Cada 2 setmanes
Capecitabina	Cape 1.250 mg/m ² c/12 h oral, dies 1 a 14	Cada 3 setmanes
UFT/LV	UFT 300 mg/m ² c/24 h oral LV 90 mg/24 h oral	4 setmanes de cada 5
	<i>Oxaliplatí</i>	
FOLFOX4	LV 200 mg/m ² en 2 hores, dies 1 i 2 FU 400 mg/m ² bol, dies 1 i 2 FU 600 mg/m ² infusió durant 22 hores, dies 1 i 2 OX 85 mg/m ² en 2 hores, dia 1	Cada 2 setmanes
FOLFOX6	LV 400 mg/m ² en 2 hores, dia 1 FU 400 mg/m ² bol, dia 1 FU 2.400 mg/m ² infusió durant 46 hores OX 85-100 mg/m ² en 2 hores, dia 1	Cada 2 setmanes
FLOX	LV 500 mg/m ² en 2 hores, setmanal FU 500 mg/m ² bol, setmanal OX 85 mg/m ² en 2 hores, dies 1, 15 i 29	6 setmanes de cada 8
FUFOX	LV 500 mg/m ² en 2 hores FU 2.000 mg/m ² infusió durant 22 hores OX 50 mg/m ² en 2 hores	Dies 1, 8, 15 i 22 de cada 5 setmanes
FUOX	FU 2.250 mg/m ² infusió durant 48 hores, dies 1, 8, 15, 22, 29 i 36 OX 85 mg/m ² en 2 hores, dies 1, 15 i 29	Cada 6 setmanes
CAPOX = XELOX	Cape 1.000 mg/m ² c/12 h oral, dies 1 a 14 OX 130 mg/m ² en 2 hores, dia 1	Cada 3 setmanes
TOMOX	Ralti 3 mg/m ² en 15 minuts OX 130mg/m ² en 2 hores	Cada 3 setmanes
	<i>Irinotecan</i>	
IFL	LV 20 mg/m ² bol FU 500 mg/m ² bol IRI 125 mg/m ² en 90 minuts	Setmanalment, 4 setmanes de cada 6
mIFL	LV 20 mg/m ² bol, dies 1 i 8 FU 500 mg/m ² bol, dies 1 i 8 IRI 125 mg/m ² en 90 minuts, dies 1 i 8	Cada 3 setmanes
FOLFIRI	LV 200 mg/m ² en 2 hores, dies 1 i 2 FU 400 mg/m ² bol, dia 1 FU 600 mg/m ² infusió durant 22 hores, dies 1 i 2 IRI 180 mg/m ² en 90 min, dia 1	Cada 2 setmanes
mFOLFIRI	LV 400 mg/m ² en 2 hores, dia 1 FU 400 mg/m ² bol, dia 1 FU 2.400 mg/m ² infusió durant 46 hores IRI 180 mg/m ² en 90 min, dia 1	Cada 2 setmanes

Règim	Fàrmacs i dosificació	Freqüència
CapelRI	Capel 1.000 mg/m ² c/12 h oral, dies 1 a 14 IRI 250 mg/m ² en 90 minuts, dies 1 i 8 <i>Oxaliplatí amb irinotecan</i>	Cada 3 setmanes
IROX	IRI 200 mg/m ² infusió, dia 1 OX 85 mg/m ² infusió, dia 1	Cada 3 setmanes
FUOXIRI	FU 2.250 mg/m ² infusió durant 48 hores OX 85 mg/m ² en 2 hores, dia 1 IRI 150 mg/m ² en 60 min, dia 1	Cada 2 setmanes
FOLFOXIRI	Irinotecan 165 mg/m ² , dia 1 Oxaliplatí 85 mg/m ² , dia 1 AF 200 mg/m ² , dia 1 5-FU 3200 mg/m ² infusió 48 h, dia 1 <i>Bevacizumab</i>	Cada 2 setmanes
Bevacizumab-FOLFOX6	Esquema FOLFOX BV: 5 mg/kg	Cada 2 setmanes
Bevacizumab-XELOX	Esquema XELOX BV: 7,5 mg/kg	Cada 3 setmanes
Bevacizumab-IFL	IFL BV: 5 mg/kg	IFL: setmanalment, 4 setmanes de cada 6 BV cada 2 setmanes
Bevacizumab -mFOLFIRI	Esquema FOLFIRI BV: 5 mg/kg <i>Panitumumab</i>	Cada 2 setmanes
Panitumumab-FOLFOX6	Esquema FOLFOX Panitumumab 6 mg/kg	Cada 2 setmanes
Panitumumab-mFOLFIRI	Esquema FOLFIRI Panitumumab 6 mg/kg	Cada 2 setmanes
Panitumumab monoteràpia	Panitumumab 6 mg/kg <i>Cetuximab</i>	Cada 2 setmanes
Cetuximab-irinotecan	IRI 350 mg/ m ² Cetuximab dosi de càrrega de 400 mg/m ² , seguida de 250 mg/m ² setmanal	IRI cada 3 setmanes Cetuximab setmanal
Cetuximab-mFOLFIRI	Esquema FOLFIRI Cetuximab dosi de càrrega de 400 mg/m ² , seguida de 250 mg/m ² setmanals	FOLFIRI cada 2 setmanes Cetuximab setmanal
Cetuximab monoteràpia	Cetuximab dosi de càrrega de 400 mg/m ² , seguida de 250 mg/m ² setmanal	Cetuximab setmanal
Cetuximab-encorafenib-binimetinib	Cetuximab dosi de càrrega de 400 mg/m ² , seguida de 250 mg/m ² setmanals Encorafenib 300 mg al dia Binimetinib 45 mg <i>Aflibercept</i>	Cetuximab setmanal, encorafenib i binimetinib diaris
Aflibercept-mFOLFIRI	Esquema FOLFIRI Aflibercept 4 mg/kg	Cada 2 setmanes

LV: folinat càlcic; FU: 5-fluorouracil; cape: capecitabina; UFT: uracil oral + tegafur; OX: oxaliplatí; IRI: irinotecan; ralti: raltitrexed; BV: bevacizumab.

Annex 3. Escales oncogeriàtriques recomanades

El factor que condiona els tractaments no és l'edat cronològica, sinó l'edat fisiològica o biològica. Es recomana fer una valoració oncogeriàtrica per poder adoptar l'estratègia terapèutica més adequada i consensuada amb el malalt i evitar així tant tractaments subòptims com tractaments innecessaris i reduir la toxicitat dels possibles tractaments.

Les escales que es fan servir habitualment en les valoracions geriàtriques integrals són la G-8 i la VES-13:

A. Escala G-8

Nom del pacient:

HC:

Data:

	Variable	Opcions	Puntuació
1	Disminució de la ingesta d'aliments els darrers tres mesos per pèrdua de gana, problemes digestius, dificultats per mastegar o en la deglució?	0: disminució severa de la ingesta. 1: disminució moderada de la ingesta. 2: no hi ha canvis en la ingesta.	
2	Pèrdua de pes els tres darrers mesos	0: pèrdua de més de 3 kg. 1: ho desconeix. 2: pèrdua d'1-3 kg. 3: no presenta pèrdua de pes.	
3	Mobilitat	0: limitació al llit i a la cadira. 1: capacitat per mobilitzar-se més enllà del llit i la cadira, però no per sortir al carrer. 2: pot sortir al carrer.	
4	Problemes neuropsicològics	0: demència o depressió severa. 1: demència moderada. 2: no presenta problemes neuropsicològics.	
5	Índex de massa 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 més de tres medicaments al dia	0: sí. 1: no.	
7	Comparació de l'estat de salut amb el d'altres persones de la mateixa edat	0: pitjor. 0,5: ho desconeix. 1: igual. 2: millor.	
8	Edat	0: > 85 anys. 1: 80-85 anys. 2: < 80 anys.	
		Total	

B. VES-13³⁵¹

Activitats bàsiques i instrumentals de la vida diària. Necessita ajuda per?

- 1. Anar a comprar.
- 1. Utilitzar diners.
- 1. Fer feines lleugeres a casa.
- 1. Transport.
- 1. Banyar-se.

Activitats addicionals. Necessita ajuda per?

- 1. Ajupir-se, posar-se a la gatzoneta o de genolls.
- 1. Aixecar-se o agafar un objecte de 10 kg.
- 1. Escriure o manipular objectes petits.
- 1. Estendre els braços per sobre de l'espatlla.
- 1. Caminar 500 m.
- 1. Fer feines pesades a casa.

Autopercepció de l'estat de salut. Comparat amb el d'altres persones de la mateixa edat, com considera el seu estat de salut?

- 0. Bé / excel·lent
- 1. Regular / dolent

Edat. 1: 75-84

3: ≥ 85 anys

Una puntuació de 3 + vs, 0-2 identifica individus vulnerables candidats a una valoració geriàtrica integral.

Annex 4. Determinació de la DPYD

Abans d'iniciar un tractament amb fluoropirimidines recomanem fer la determinació dels següents al·lels de la DPYD: DPYD*2A (rs3918290), c,1679T>G (rs55886062), c,2846A> (rs67376798), c,1236G>A/HapB3 (rs56038477)

Henricks *et al.* van demostrar la reducció de toxicitat en la dosificació guiada per genotip respecte a la registrada a les cohorts històriques per als al·lels següents:

Al·lels	Reducció de dosi	Toxicitat en la cohort històrica (RR)	Toxicitat amb dosificació dirigida per genotipatge (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]	Sense toxicitat
c,1236G > A/HapB3 (rs56038477)	25%	1,69[1,18-2,42]	1,72[1,22-2,42]

L'Agència Europea del Medicament EMA té en marxa actualment una revisió sobre el valor del cribatge per evitar toxicitat de fluoropirimidines en càncer de colon. La decisió del comitè de productes medicinals d'ús en humans de la EMA és recomanar la determinació de la DPYD abans de iniciar tractament amb fluoropirimidines. Es pot accedir a l'estat de la revisió mitjançant aquest enllaç:

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

Arran aquest comunicat la AEMPS ha emés una alerta recomanant així mateix l'anàlisi sempre que sigui possible:

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

ESMO: guia CCR metastàsica 2016 , pag 1392 : realitzar l'anàlisi abans de l'administració de fluoropirimidines és una opció però no es recomana de rutina,

NHS =ESMO:

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

Annex 5. SBRT en malaltia oligometastàtica

Hepàtica

La radioteràpia estereotàctica (SBRT) ofereix un enfocament alternatiu i no invasiu per al tractament de les metàstasis hepàtiques mitjançant l'ús de radiacions ionitzants dirigides a la lesió. Permet administrar dosis elevades de tractament minimitzant la toxicitat tissular hepàtica. Un dels primers estudis que va usar aquesta tècnica va ser publicat el 2009 pel grup Dawood³⁵² i reportava taxes de control local a 2 anys superiors al 70%. Posteriorment, diferents estudis han analitzat les diverses variables que poden exercir un paper important en la resposta a aquesta tècnica: estat basal del pacient, dosi d'SBRT, histologia i grandària del tumor, moment del tractament i nombre de metàstasis.³⁵³⁻³⁵⁷

Un dels estudis amb més pacients va ser publicat el 2017 pel grup de la Universitat de Toronto.³⁵⁸ Va ser un estudi prospectiu fases I i II en 60 pacients amb un nombre de lesions hepàtiques entre 1 i 6. El 82% dels pacients havien rebut QT prèviament, el 23% havien rebut algun tractament local prèviament en el fetge i el 38% dels subjectes presentaven altres lesions metastàtiques a part de les del parènquima hepàtic. La dosi mitjana amb què es van tractar aquests pacients va ser de 37,6 Gy (rang 22,7-62,1 Gy) en 6 fraccions administrades en 2 setmanes. Amb un seguiment de més de 28 mesos, el control local a l'any era del 49,8% i als 4 anys del 26,2%. La "median OS" va ser de 16 mesos (95% CI 11,9-20,5 mesos). L'estudi multivariable va evidenciar un millor control en els pacients amb metàstasis petites, bon estat clínic (PS 1-2) i absència d'altres lesions a part de les hepàtiques. A més d'això, dos pacients van ser llargs supervivents amb 49 i 125 mesos.

L'estudi publicat el 2018 per Ottaiano i col.³⁵⁹ amb 47 pacients amb metàstasis en diferents localitzacions va concloure que l'ús d'SBRT amb una dosi mitjana de 60 Gy en 3 fraccions estava correlacionat amb el control local ($p < 0,001$) i amb la supervivència global a 2 anys ($p = 0,003$). A l'anàlisi per variants, la localització del tumor, el lloc de la metàstasi, la mutació de KRAS, la resposta a la primera línia de QT i a l'SBRT i el nombre de metàstasis tractades amb radioteràpia es podien considerar com a factors predictors.

Petrelli i col. van publicar el 2018³⁶⁰ una revisió sistemàtica amb un total de 656 pacients amb 1-2 lesions d'una grandària aproximada de 3 cm, pretractats amb 1 o 2 línies sistèmiques prèvies i amb una mitjana de seguiment de 2 anys. Tots els pacients van rebre tractament amb SBRT en hospitals dels Estats Units o Europa. El control local a 1 i 2 anys va ser del 67 i el 59%. Les mitjanes d'SG i SLP van ser de 31 i 11 mesos. La toxicitat hepàtica va ser freqüent, lleu en el 90% dels casos i amb toxicitat grau IV en $< 1\%$ dels pacients. Aquesta revisió té alguna limitació derivada de la inclusió dels estudis, ja que els criteris d'inclusió no són idèntics en tots. En segon lloc, el nombre de pacients no és prou gran per poder extreure'n conclusions clares. En tercer lloc, l'SBRT no es compara amb altres tècniques ablatives locals i, en quart lloc, no hi ha un clar consens en la dosi biològica (BED) utilitzada

per al tractament d'aquestes lesions. Els estudis inclosos són gairebé íntegrament petites sèries retrospectives, la qual cosa significa que hi ha un biaix de selecció intrínsec. Però, tot i així, aquesta revisió sistemàtica és la primera que confirma els resultats de l'SBRT en el tractament de metàstasis hepàtiques amb valors de supervivència global a un i dos anys del 70 i el 60%, respectivament. Probablement, l'addició dels nous esquemes de quimioteràpia pot augmentar aquests valors.

Una de les crítiques als estudis portats a terme fins ara per estudiar l'efecte de l'SBRT és l'heterogeneïtat en les histologies i en el lloc de les metàstasis. La intenció d'aquest estudi retrospectiu publicat el 2019 pel grup de Klement era centrar-se només en pacients amb càncer colorectal metastàtic i poder investigar l'efecte del tractament de les metàstasis pulmonars o hepàtiques amb SBRT en l'SLP i l'SG.³⁶¹

Es van estudiar dos grups de pacients amb un total de 388 pacients amb 500 metàstasis i es va concloure que la dosi de radiació, la localització tumoral, la QT prèvia i la grandària de la lesió que s'ha de tractar poden ser factors predictius a la resposta local després de l'SBRT.

Juntament amb la cada vegada més clara evidència científica que avala l'ús d'SBRT com a alternativa terapèutica quan no hi ha indicació quirúrgica, aquest tipus de tractament presenta una bona relació cost/efectivitat en pacients amb una alta esperança de vida i per a lesions superiors a 8 cm.³⁶²

Pulmonar

Actualment no hi ha estudis prospectius aleatoritzats que comparin els resultats entre cirurgia i SBRT com a tractament de les metàstasis pulmonars, No obstant això, el 2013 es van publicar els resultats d'un grup holandès sobre una cohort de 110 pacients tractats els anys 2007 i 2010 amb cirurgia (68 pacients) o SBRT (42 pacients) després de la valoració per un comitè multidisciplinari. Una anàlisi retrospectiva de les dades no va revelar diferències significatives en control local a 2 anys (90% per a cirurgia vs 94% per a SBRT) ni en supervivència global a 5 anys (41% per a cirurgia vs 49% per a SBRT p 0,43).³⁶³

Pel que fa a l'esquema de tractament i les dosis, es tractaria com el càncer de pulmó primari, raó per la qual ens remetem a les guies vigents per a aquesta patologia.

A l'Institut Català d'Oncologia s'ha estandarditzat el protocol d'SBRT pulmonar de forma transversal i també s'han publicat dades pròpies tant de càncer de pulmó primari com de metàstasis pulmonars de càncer de còlon.^{364,365}

Annex 6. Nutriscore

NUTRISCORE

Apliqueu el nou mètode de cribatge al pacient (0-9 punts).

A. Ha perdut pes de manera involuntària durant els últims tres mesos?

- No 0
- No n'estic segur 2

Sí. Quants quilos ha perdut?

- 1-5 1
- 6-10 2
- 11-15 3
- > 15 4
- No n'estic segur 2

B. Ha menjat menys durant l'última setmana perquè li ha disminuït la gana?

- No 0
- Sí 1

Localització / Neoplàsia	Risc nutricional	Puntuació
Pàncrees	Alt*	+ 2

Tractament	Sí (+ 2)	NO (+ 0)
El pacient està rebent radioteràpia i quimioteràpia concomitant		
	Sí (+ 1)	NO (+ 0)
El pacient està rebent quimioteràpia		
El pacient només està rebent radioteràpia		
	Sí (+ 0)	NO (+ 0)
Altres tractaments o tractament exclusivament simptomàtic		

*Aquest cribatge s'ha de repetir SETMANALMENT als pacients amb risc nutricional alt.

Resultat del test punts

Si la puntuació ≥ 5 , el pacient presenta risc de desnutrició. Ha de ser derivat a la unitat de nutrició.

Annex 7. Infografia de cures de la pell en el pacient en tractament amb anti-EGFR



Text per accessibilitat: Consells per la cura de la pell si el pacient rep anti-EGFR (cetuximab i panitumumab): Realitzeu una bona ingesta hídrica, dutxa diària, hidratació de la pell, feu servir productes d'higiene amb pH 5,5, NO utilitzeu Àloe vera, feu servir protecció solar i roba còmoda de fibres naturals. Les zones on cal tenir especial cura son: el cuir cabellut, la cara, el tòrax, l'esquena els peus i les mans.

PROPOSTA D'INDICADORS PER AVALUAR EL SEGUIMENT DELS RESULTATS

S'estableixen els indicadors de qualitat esmentats a continuació per avaluar els resultats derivats de la implantació de la ICO-ICSPraxi per al tractament del càncer colorectal a partir de la data inicial d'aplicació. Seria desitjable que l'avaluació i el seguiment d'aquests indicadors fossin portats a terme pels membres responsables de l'elaboració d'aquesta ICO-ICSPraxi, amb la col·laboració complementària necessària en cada cas (*personal data manager*, comitè d'avaluació extern, etc.).

Indicadors de resultat

- Mortalitat postadjuvència.
- Supervivència global a l'any.
- Supervivència global als cinc anys.
- Supervivència global als deu anys.

Indicadors de procés

- Temps transcorregut entre la visita a l'oncòleg radioteràpic i l'inici de la radioteràpia.
- Temps transcorregut entre la intervenció quirúrgica i l'inici de l'adjuvència.
- Percentatge de pacients tractats segons la ICO-ICSPraxi.

PROFESSIONALS ALS QUALS VA DIRIGIDA LA GUIA

Professionals de la Xarxa Catalana d'Atenció Oncològica: oncòlegs mèdics, oncòlegs radioteràpics, infermeres, farmacèutics, endocrinòlegs i dietistes.

DATA D'EDICIÓ/ÚLTIMA ACTUALITZACIÓ

Primera edició: 2008.

Segona edició: 2012.

Tercera edició: 2015.

Quarta edició: Juny 2020.

PREVISIÓ SOBRE ACTUALITZACIÓ DE LA GUIA

Es preveu revisar i actualitzar les recomanacions establertes en aquesta guia, segons els criteris utilitzats en el moment d'elaborar-la, cada tres anys o quan es disposi de nova evidència que impliqui un canvi en la pràctica clínica diària,

Bibliografia

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 càncer 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 càncer 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](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](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](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, Pålman 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, Füzési L, Klimpfinger 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, Manchon-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, Blaszewsky 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](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](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, Proscurshim 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](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](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](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](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](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](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](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](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](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](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](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 = b06d790e15a3084be8b7408dfb301829](https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0036787781&doi=10.1200%2FJCO.2002.11.084&partnerID=40&md5=b06d790e15a3084be8b7408dfb301829)
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](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](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](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](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](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](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](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](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](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](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](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](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](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](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](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](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](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](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](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](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 J1, 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 colorectal 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](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](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](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, Ettorre 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](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.bjcancer.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](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, Zubel 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. Golfopoulos 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](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 panitumumab1. 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. I 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](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](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, Zalcborg JR, Tu D, Au HJ, *et al.*. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 15 de novembre 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](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. Fossum 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 résécables. *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 Girona

Hospital Doctor Trueta
Av. França s/n
17007 Girona

ICO Badalona

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

ICO Camp de Tarragona i Terres de l'Ebre

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

Hospital Arnau de Vilanova

Av. Alcalde Rovira Roure, 80
25198 Lleida

Hospital Vall d'Hebron

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

<http://ico.gencat.cat>

Twitter: @ICONoticies

www.facebook.com/ICONoticies