

ADENOCARCINOMA DE COLON METASTÁSICO. EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO

GUILLERMO BORGA H, BÁRBARA MARTÍNEZ A, JOSÉ MALDONADO R.

INSTITUTO ONCOLÓGICO "DR. LUIS RAZETTI", UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional

RESUMEN

El cáncer colorrectal es la tercera causa más común de cáncer y la tercera causa de mortalidad por cáncer en países occidentales. El principal parámetro para predecir la probabilidad de supervivencia o recaída es la estadificación al momento del diagnóstico. **OBJETIVO:** Determinar el comportamiento en términos de intervalo libre de progresión y sobrevida global de los pacientes con adenocarcinoma de colon metastásico, según la primera línea de tratamiento de quimioterapia y el uso de anticuerpos monoclonales según el estatus mutaciones de los genes KRAS y NRAS. **MÉTODO:** Se realiza un estudio retrospectivo de cohorte analítico unicéntrico para este fin. **RESULTADOS:** No hubo diferencias estadísticamente significativas del uso de la combinación con fluoropirimidinas + oxaliplatino vs., fluoropirimidinas + irinotecán en primera línea de tratamiento, en términos de intervalo libre de progresión. Pareciera haber beneficios en términos de sobrevida global del uso de cetuximab sobre bevacizumab en pacientes con genes KRAS y NRAS WT; sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas. **DISCUSIÓN:** Al igual que lo encontrado en la literatura, no existe diferencias en términos de intervalo libre de progresión en la elección de la primera línea de tratamiento. El uso de cetuximab parece superar en términos de ILP y SG al uso de bevacizumab, en adenocarcinoma de colon metastásico KRAS / NRAS WT. **CONCLUSIONES:** Se requieren estudios con una mayor muestra y más tiempo de seguimiento, para poder concluir con fuerza estadística nuestros hallazgos.

PALABRAS CLAVE: Colon, adenocarcinoma, metastásico, intervalo libre de progresión, sobrevida global, KRAS, NRAS.

SUMMARY

Colorectal cancer is the third more frequent cause of cancer and third cause of mortality for cancer in western countries. Principal parameter for survival and death prediction is the stage of disease at time of diagnosis. **OBJECTIVE:** To determine in terms of progression free survival and overall survival the behavior of patients with metastatic adenocarcinoma of colon; and compare first line chemotherapy agents and use monoclonal antibodies in patients with known mutational status KRAS and NRAS genes. **METHOD:** A retrospective trial of analytic cohort was made. **RESULTS:** There was no statically difference between t fluoropirimidines + oxaliplatin combination vs., fluoropirimidine + irinotecan in progression free survival. There appears to be a benefit for the use of cetuximab against bevacizumab in overall survival terms, when we analyze patients with no mutations of the KRAS and NRAS genes; however, there was no statically difference between both treatments arms in combination with chemotherapy. **DISCUSION:** In our experience, as the one in the bibliography consulted, there was no difference in the progression free survival for chemotherapy of first line in this group of patients. The use of cetuximab appears to grant benefits over the use of bevacizumab in progression free survival and overall survival terms, in patients with no mutation of KRAS and NRAS genes. **CONCLUSIONS:** Studies with a bigger population and more time of surveillance is needed for conclude with high level of evidence this result.

KEY WORDS: Colon, metastatic, progression free survival, overall survival, KRAS, NRAS

Recibido: 12/03/2019 Revisado: 15/04/2019

Aceptado para publicación: 10/05/2019

Correspondencia: Dr. Guillermo Borja. Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti" Calle Real de Cotiza.

Municipio Libertador, Caracas. Tel: 04142746079.

E-mail: guillermoborga@hotmail.com.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es la tercera causa más común de cáncer y la tercera causa de mortalidad por cáncer en países occidentales. El principal parámetro para predecir la probabilidad de supervivencia o recaída es la estadificación al momento del diagnóstico. Mientras que la cirugía es la herramienta principal para el tratamiento en estadios iniciales (estadios I-II-III), la quimioterapia es el tratamiento inicial para la enfermedad metastásica (estadio IV) cuando las lesiones tumorales no son totalmente resecables al momento del diagnóstico ⁽¹⁾. Aproximadamente el 25 % de los pacientes se presentará con enfermedad metastásica, mientras que la mitad de ellos desarrollará metástasis hepáticas durante el curso de la enfermedad ⁽²⁾. Aquellos pacientes con enfermedad metastásica no tratada tienen una supervivencia media menor a 10 meses y una supervivencia a los 5 años menor al 5 % ⁽³⁾.

A pesar de que el grado histológico ha mostrado importancia como valor pronóstico, hay una subjetividad importante en el verdadero valor de esta variable, no existiendo un criterio de determinación aceptado universalmente. La mayoría de los sistemas de estadificación según grado histológico los diferencian en grado 1 (bien diferenciado) grado 2 (moderadamente diferenciado) grado 3 (pobremamente diferenciado) y grado 4 (no diferenciado). Muchos estudios comprimen estos estadios en histologías de bajo grado (bien a moderadamente diferenciado) y alto grado (pobremamente diferenciado o indiferenciado), demostrándose que esta clasificación en dos grupos tienen valor pronóstico ⁽⁴⁾.

La gran mayoría de los pacientes que debutan con enfermedad metastásica tendrán afectación del hígado. Es raro que los pacientes presenten metástasis peritoneal extensa o metástasis visceral en otro sitio que no sea el hígado. Otros

órganos que pueden estar involucrados son el riñón, duodeno, páncreas, y órganos pélvicos como la vejiga urinaria ⁽⁵⁾.

ANTECEDENTES

Hasta hace poco, el estándar de tratamiento para la enfermedad metastásica se basaba en esquemas de bolos de 5-fluoracilo + modulación con leucovorina en el D1 seguido de una infusión de 5-fluoracilo cada dos semanas (LVFU2). Este régimen demostró importante actividad sin incremento significativo en la toxicidad ⁽⁶⁾. Con la aparición del irinotecán (un inhibidor de la vía de la topoisomerasa I) y el oxaliplatino (un agente citotóxico derivado de la familia de los diaminociclohexanos), múltiples trabajos han demostrado el beneficio de la adición de estas nuevas drogas al esquema clásico LVFU2. En dos estudios fase III, se demostró una mejoría significativa en términos de supervivencia global en aquellos pacientes que recibieron irinotecán + LVFU2 vs., aquellos pacientes que solo recibieron LVFU2 ^(7,8). Un estudio aleatorizado demostró que la combinación de oxaliplatino + LVFU2 prolongó el intervalo libre de progresión (ILP) ⁽⁹⁾. Por tal motivo, el esquema de 5FU-LV ha sido combinado con irinotecán (régimen FOLFIRI) y con oxaliplatino (FOLFOX4-FOLFOX6) como protocolos de tratamiento de primera y segunda línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

Basado en lo anteriormente expuesto, en un estudio realizado por el grupo GERCOR ⁽¹⁰⁾ se buscó comparar la eficacia en términos de supervivencia global (SG) e ILP en dos regímenes secuenciales incorporando oxaliplatino e irinotecán, concluyendo que no había mejoría en el tratamiento de primera línea con irinotecán seguido por segunda línea con oxaliplatino, o la secuencia reversa de primera línea con oxaliplatino seguido por irinotecán en segunda línea. Tanto la tasa de respuesta como el ILP y la SG, no se diferenciaron en ambos brazos

de forma estadísticamente significativa, pero si presentaron perfiles de toxicidad diferentes.

Durante la última década, el desarrollo de nuevas terapias dirigidas hacia vías críticas biológicas ha expandido de manera importante el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico (mCRC), demostrando importante mejoría en cuanto a SG y sobrevida de progresión (SLP). El bevacizumab, un anticuerpo humanizado monoclonal que se une y neutraliza al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el cetuximab, un anticuerpo monoclonal contra el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) han demostrado beneficio en aquellos pacientes con mCRC cuando se agregan a regímenes de primera o de segunda línea ⁽¹¹⁾.

En particular, el estudio CRYSTAL ⁽¹²⁾ (*cetuximab combined with irinotecan in first-line therapy for metastatic colorectal cancer*) demostró el beneficio de agregar cetuximab al esquema combinado FOLFIRI reduciendo de manera estadísticamente significativa el riesgo de progresión de enfermedad en comparación a los esquemas de solo quimioterapia (*hazard ratio* [HR], 0,85; P 0,048) así como una respuesta al tratamiento significativamente mayor en el grupo FOLFIRI + cetuximab (*odds ratio*, 1,40; P 0,004). Confirmando observaciones realizadas con otros estudios, analizados de manera retrospectiva junto con el estudio CRYSTAL, se demostró que el mejor beneficio en la adición de cetuximab era en aquellos pacientes que no tenían mutaciones en los codones 12 y 13 del gen KRAS. El beneficio en pacientes con KRAS *wild type* (WT) fue establecido como un riesgo disminuido de progresión de enfermedad (HR, 0,68; P 0,02) y mayor tasa de respuesta (*odds ratio*, 1,91) a favor del brazo con FOLFIRI + cetuximab. No observándose beneficio en la adición de cetuximab en aquellos pacientes con mutaciones de los exones 12 y 13 del KRAS (SLP; HR, 1,07; P 0,75; SG: HR, 1,03; RR: *odds ratio*, 0,80) ^(13,14).

Según lo observado en el estudio ECOG E3200, en el cual se analizó al adición de bevacizumab en combinación con FOLFOX4, se observó que la adición del anticuerpo monoclonal resultó en una mejoría tanto de la SG como en la SLP (12,9 meses) en comparación a aquellos grupos tratados solo con FOLFOX4 y aquellos tratados solo con bevacizumab (10,8 y 10,2 meses respectivamente). Observándose también un beneficio estadísticamente significativo en la SLP en el grupo tratado con FOLFOX4 + bevacizumab de 7,3 meses comparado con 4,7 meses para el grupo tratado solo con FOLFOX4 y 2,7 meses para el grupo tratado solamente con bevacizumab. Concluyendo así que la adición del anticuerpo anti VEGF al esquema clásico de oxaliplatino, fluoruracilo y leucovorina mejoró de manera importante la supervivencia de pacientes previamente tratado con mCRC ⁽¹⁵⁾.

Dichos hallazgos fueron posteriormente contrastados con el estudio FIRE-3, en el cual se estudió la eficacia comparativa de ambos anticuerpos cuando se anexaban al esquema FOLFIRI y su relación con el estatus mutacional del KRAS (exón 2) codones 12/13 no mutados. Observando que si bien la SLP no alcanzó una diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos (10 meses para cetuximab vs. 10,3 meses para bevacizumab (*hazard ratio* [HR] 1,06, 95 % CI 0,88-1,26; P 0,55); si se observó una diferencia significativa en la sobrevida global con 28,7 meses para cetuximab vs. 25 meses para bevacizumab (HR 0,77, 95 % CI 0,62-0,96; P 0,017). Por tal motivo se concluye que la adición de cetuximab al esquema FOLFIRI se traduce en una mayor SG y por esta razón debe plantearse como el esquema de primera línea para aquellos pacientes con mCRC KRAS no mutado ⁽¹⁶⁾.

MÉTODO

Estudio retrospectivo de cohorte analítico. Se

analizaron todas las historias de los pacientes con adenocarcinoma (ADC) de colon metastásico del Departamento de Historias Médicas, durante los años 2009 y 2015. De un total de 239 pacientes en el espacio de tiempo descrito, se identificaron 21 pacientes con diagnóstico de ADC metastásico, todas las cuáles fueron incluidas en el estudio. Todos los pacientes incluidos, fueron sometidos a evaluación molecular de los genes KRAS y NRAS del tumor.

La evaluación molecular de los genes KRAS y NRAS se realizó a través del siguiente método: se evaluaron los exones 2 (codones 12 y 13) y 3 (codón 61) para el gen KRAS y el exón 2 (codones 12 y 13), exón 3 (codones 59 y 61) y exón 4 (codones 117 y 146) del gen NRAS. Todos los exones requeridos para cada prueba genética son amplificados por PCR con cebadores de secuencia específica y posteriormente secuenciados por electroforesis capilar con el kit: *BigDye 3.1 (Applied Biosystems)*. Equipo: *ABI9700 Thermocycler (Applied Biosystems)* en el *Genetic Analyzer Sequencer ABI310 de Applied Biosystems*. El software de análisis utilizado es: *sequencing analysis 5.2 y seqscape v2.5*.

Procedimiento

Se revisaron 239 historias con las características previamente señaladas; obteniéndose un total de 21 pacientes para incluir en el estudio. Se registraron datos demográficos, histológicos y moleculares de dichos pacientes. Se registró sitios de metástasis, primera y segunda línea de tratamiento de quimioterapia, así como el anticuerpo monoclonal utilizado en cada caso. Se calcularon ILP y SG para cada paciente según cada línea de tratamiento. Se evaluó el ILP y la SG en un subgrupo de pacientes KRAS / NRAS WT que recibieron tratamiento con bevacizumab o cetuximab en primera línea de tratamiento. Se compararon regímenes de fluoropirimidinas (capecitabina / 5-FU) asociado a irinotecán u

oxaliplatino en primera línea de tratamiento y sus implicaciones en términos de SG e ILP.

Tratamiento estadístico adecuado

Se realizó un formato de recolección de datos para el análisis de cada historia clínica. Todos los datos fueron registrados en el programa Excel de Microsoft Office 2014. Se presentaron los datos en Figuras de barras. Se realizaron cálculos de media y desviaciones estándar. Los datos fueron representados en valores absolutos y/o valores relativos según cada caso. La SG se calculó a través del método de Kaplan Meier. Para el análisis de significancia estadística se empleó el método de χ^2 , para un intervalo de confianza de 95 % y 1 grado de libertad, con un $\alpha = 3,84$.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 21 pacientes con ADC de colon metastásico, durante los años 2009-2015.

La edad media de los pacientes en el estudio fue de 54,05 años de edad; siendo de 50,1 años para el sexo femenino y 58 para el sexo masculino. La distribución por sexo con un total de 12 mujeres y 9 hombres. En la Figura 1 se encuentra representada la distribución etaria de los pacientes incluidos.

En Figura 2 se evidencia un predominio del grado histológico I sobre el grado II. Mientras que, el análisis molecular de los genes KRAS y NRAS se representa en la Figura 3, con un total de 19 pacientes WT y 2 pacientes con mutaciones (4 para KRAS y 1 para NRAS).

El sitio de metástasis al momento del diagnóstico, se evidencia que 22 pacientes tenían compromiso hepático al momento del diagnóstico y 2 tenían compromiso pulmonar. Un total de 3 pacientes tenían metástasis en más de un sitio (hígado y pulmón).

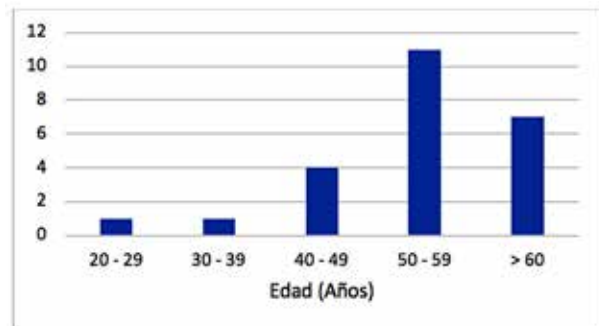


Figura 1. Distribución por edad.

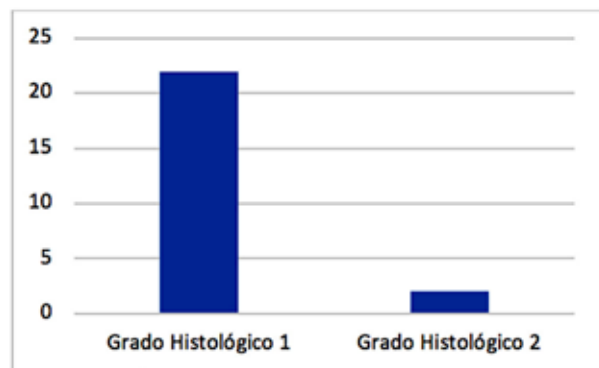


Figura 2. Distribución por grado histológico.

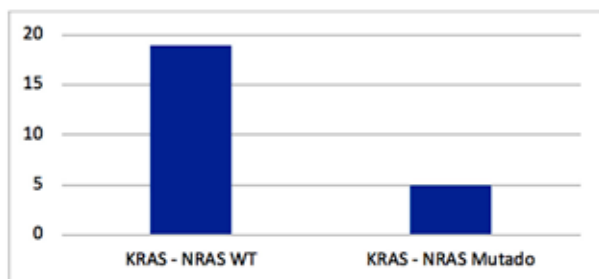


Figura 3. Distribución por análisis molecular de los Genes KRAS y NRAS.

Vemos como la combinación de fluoropirimidinas + oxaliplatino fue el régimen de quimioterapia de elección en primera línea al compararlo con fluoropirimidinas + irinotecán (19 vs. 5); mientras que el anticuerpo monoclonal bevacizumab fue el medicamento asociado a la quimioterapia más utilizado en estos pacientes en primera línea de tratamiento, con un total de 9 pacientes con bevacizumab y 6 con cetuximab). Sin embargo, cuando se toma en cuenta solo los pacientes cuyo análisis molecular de los genes KRAS/NRAS fue WT, a pesar de registrarse más pacientes con bevacizumab sobre cetuximab, la diferencia en valores absolutos fue menor, con un total de 6 pacientes con bevacizumab y 5 con cetuximab en primera línea de tratamiento.

Lo registrado en segunda línea de tratamiento se representa en las Figura 4, 5 y 6; siendo las fluoropirimidinas + irinotecán los más empleados al compararlos con fluoropirimidinas + oxaliplatino (9 vs. 3), hecho el cual guarda relación con los hallazgos en primera línea de tratamiento; siendo por su parte bevacizumab el anticuerpo monoclonal de elección en segunda línea de tratamiento sobre cetuximab (5 vs. 4).

Se realizaron curvas de Kaplan Meier para el análisis de ILP y SG en los pacientes en estudio en 2 subgrupos. En la Figura 7 se representa el comportamiento de los pacientes según el esquema

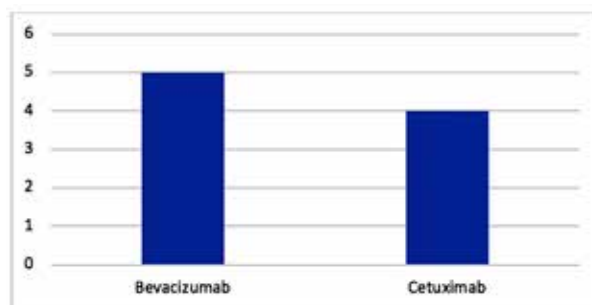


Figura 4. Anticuerpo monoclonal utilizado en primera línea de tratamiento.

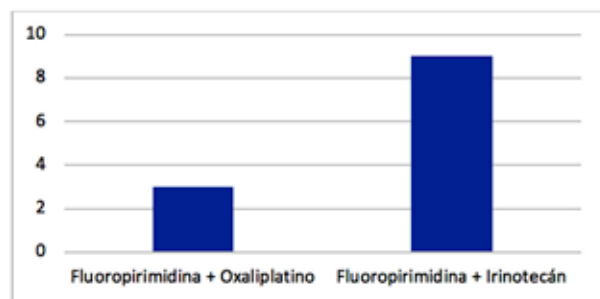


Figura 5. Segunda línea de tratamiento sin anticuerpo monoclonal.

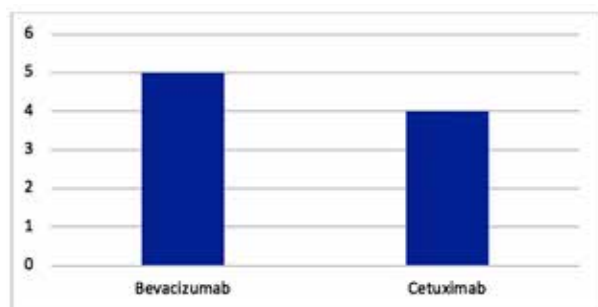


Figura 6. Anticuerpo monoclonal utilizado en segunda línea de tratamiento.

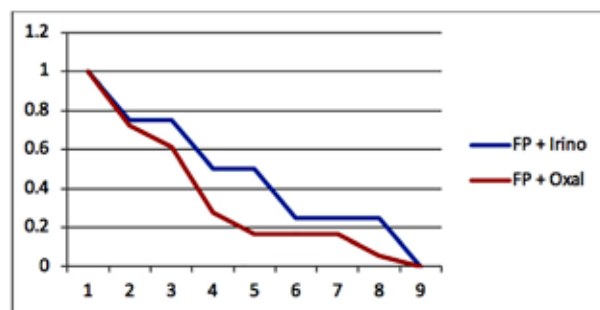


Figura 7. ILP en pacientes con ADC de colon metastásico según quimioterapia en primera línea de tratamiento. Intervalo de confianza 95 %. $\alpha = 3,84$. $X^2 = 0,616$. Media FP + Irino: 8 meses / Media FP + oxal: 5 meses.

de QT escogido en primera línea de tratamiento, analizando el uso de fluoropirimidinas + oxaliplatino o irinotecán. En términos de ILP, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, con un de $X^2 = 0,616$ para un IC de 95 % y un $\alpha = 3,84$. Por su parte, las Figuras 8 y 9 representan el comportamiento de los pacientes con KRAS / NRAS WT que recibieron bevacizumab o cetuximab en primera línea de tratamiento, en términos de ILP y SG.

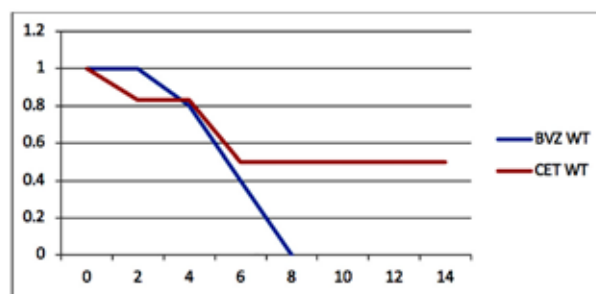


Figura 8. Kaplan Meier: ILP en pacientes con ADC de colon metastásico WT según anticuerpo monoclonal en primera línea de tratamiento. Intervalo de confianza 95 %. $\alpha = 3,84$. $X^2 = 1,0919$. Media cetuximab: 7,83 meses / Media bevacizumab: 5,8 meses.

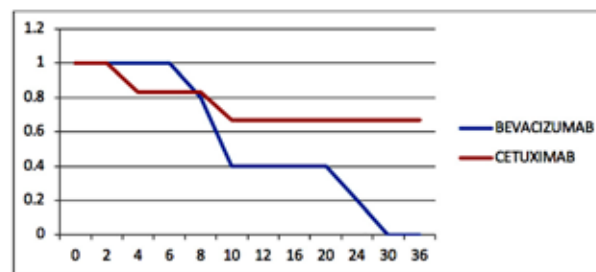


Figura 9. Kaplan Meier: SG en pacientes con ADC de colon metastásico WT según anticuerpo monoclonal en primera línea de tratamiento. Intervalo de confianza 95 %. $\alpha = 3,84$. $X^2 = 2,8186$. Media cetuximab: >14 meses / Media bevacizumab: 14,8 meses.

El comportamiento de ambas curvas parece favorecer el uso de cetuximab como primera línea de tratamiento en pacientes con KRAS / NRAS *WT*; sin embargo, para ILP se obtuvo un valor de $X^2 = 1,0919$ para un IC de 95 % y un $\alpha = 3,84$ y para SG el valor obtenido fue de $X^2 = 2,8186$; ambos valores sin significancia estadística.

DISCUSIÓN

El ADC de colon metastásico, sigue siendo una patología oncológica de alta prevalencia a nivel mundial. La bibliografía reporta que, es el hígado el principal órgano donde se registran lesiones metastásicas, seguidas de pulmón, riñón y peritoneo. En nuestra experiencia, las metástasis hepáticas comprendieron 91,6 % en frecuencia, siendo pulmón el segundo órgano afectado, con 8,4 %. Sólo se reportó un paciente (4,2 %) con metástasis pélvica ⁽²⁾.

Al igual que lo reportado en la bibliografía, la edad de mayor incidencia de esta patología en nuestra experiencia, fue en la sexta década de la vida ^(17,18).

En nuestra experiencia, la mayoría de los pacientes tuvieron un grado de diferenciación histológica bajo (91,6 %) al compararlo con el grado histológico alto (8,4 %) ⁽⁴⁾.

Al contrario de lo plasmado en la literatura, la frecuencia de mutaciones en los genes KRAS y NRAS sobrepasa el 50 % en algunas publicaciones, en nuestra experiencia la presencia de mutaciones fue de 20,83 % para el gen KRAS y apenas 4,2 % para el gen NRAS ⁽¹⁸⁾. Estos datos son más comparables con lo obtenido por Estrada y col., ⁽¹⁹⁾ donde se registró una frecuencia de la mutación en población venezolana de 23,33 %.

Se realizó un registro de la primera línea de tratamiento; siendo las fluoropirimidinas + oxaliplatino los agentes quimioterápicos de elección en este grupo de pacientes; seguidos de la

combinación de fluoropirimidinas con irinotecán. Se realizó por el método de Kaplan Meier una curva en términos de ILP; para determinar si existe diferencias estadísticamente significativas entre ambas opciones de tratamiento como primera línea. Se obtienen resultados estadísticamente no significativos, hecho que es comparable con lo registrado en la bibliografía; donde Tournigand y col., concluyen que no existe diferencias entre iniciar tratamiento con 5FULV + oxaliplatino seguido de 5FULV + irinotecán, al compararlo con la secuencia inversa de tratamiento ⁽¹⁰⁾. En la literatura revisada, no logramos encontrar datos similares en población venezolana, que nos permitan una mejor aproximación al paciente con cáncer de colon metastásico, con el fin de discernir la mejor aproximación terapéutica para con nuestros pacientes, con el fin último de lograr beneficios en términos de ILP y SG.

Por otro lado, tanto en enfermedad KRAS / NRAS *WT* como en presencia de mutaciones genéticas, fue bevacizumab el anticuerpo monoclonal más utilizado como primera línea de tratamiento en nuestra experiencia. Se realizó por el método de Kaplan Meier el análisis en términos de ILP y SG, para analizar el uso de cetuximab vs., bevacizumab en las variedades *WT*. No obtuvimos diferencias estadísticamente significativas; sin embargo, las curvas se separan y parecieran favorecer el uso de cetuximab en enfermedad *WT*, con aparente mayor beneficio en términos de SG. Estos hallazgos son compatibles con lo registrado en la bibliografía consultada; donde estudios de alto poder estadístico como el FIRE-3 trial, demuestran un claro beneficio del uso de cetuximab en primera línea de tratamiento, para pacientes *WT* ⁽¹⁶⁾. A pesar de estos hallazgos no concluyentes en nuestra experiencia, sugerimos estudios con mayor muestra y tiempo de seguimiento, preferiblemente de carácter prospectivo en nuestra población, para concluir sobre el beneficio de cetuximab sobre bevacizumab

en enfermedad metastásica, sin mutación en los genes KRAS y NRAS. En la literatura registrada, no logramos obtener evidencias de estos hallazgos con valor estadísticamente significativo en población venezolana; siendo nuestra evidencia de importancia capital, en ausencia de trabajos que reflejen estos hallazgos.

En nuestra experiencia, la frecuencia de mutaciones de los genes KRAS y NRAS es baja para ADC de colon metastásico, al compararlo con lo plasmado en la literatura mundial.

No pareciera haber diferencias en términos de ILP al emplear como primera línea de tratamiento 5FULV + oxaliplatino al compararlo con 5FULV + irinotecán. Estudios con mayor muestra y tiempo de seguimiento, permitirán concluir con mayor poder estadístico este hecho. El uso de cetuximab en pacientes con KRAS y NRAS *WT* parece ser superior al uso de bevacizumab; sin embargo, recomendamos la realización de estudios con diseños prospectivos y mayor población, para concluir de forma más contundente este hallazgo.

REFERENCIAS

1. Chibaudel B, Tournigand C, André T, de Gramont A. Therapeutic strategy in unresectable metastatic colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2012;4(2):75-89.
2. Steele G Jr, Ravikumar TS. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biologic perspective. *Ann Surg*. 1989;210:127-138.
3. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: Evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 1989;7:1407-1418.
4. Compton CC. En: Saltz LB, editor. Colorectal cancer multimodality management surgical pathology of colorectal cancer. Nueva York: Humana Press, Totowa, NJ; 2002.
5. Scroggins CR, Mesyaely IM, Blanke CD, Beauchamp RD, Leach SD. Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol*. 1999;6:651-657.
6. Bleiberg H, Kemeny M, Rougier P, Wilke H. Colorectal cancer, a clinical guide to therapy. Londres: Martin Dunitz; 2002.
7. Saltz LB, Cox JV, 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*. 2000;343:905-914.
8. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicenter randomized trial. *Lancet*. 2000;355:1041-1047.
9. 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*. 2000;18:2938-2947.
10. 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;22:229-237.
11. 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*. 2004;350:2335-2342.
12. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:1408-1417.
13. 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*. 2009;27:663-671.
14. 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*. 2008;359:1757-1765.
15. 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.* 2007;25:1539-1544.
16. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, 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.* 2014;15(10):1065-1075.
17. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(1):9-29.
18. Neumann J, Zeindl-Eberhart E, Kirchner T, Jung A. Frequency and type of KRAS mutations in routine diagnostic analysis of metastatic colorectal cancer. *Pathol Res Pract.* 2009;205 (12):858-862.
19. Estrada P, Rojas A, Zabala W, Borgas L, Soca L, Urdaneta K, et al. Frecuencia y asociación clínico patológico de las mutaciones del oncogen K-ras en pacientes venezolanos con cáncer colorrectal. *Invest Clín.* 20019;50(1):55-63.