



Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas

Pinar del Río.

## **PAQUETE INFORMATIVO** No.9 / Agosto-2021

### **Tema:** Cáncer de Colón.

El cáncer de colon a escala mundial, es el tercero en frecuencia en el sexo masculino en países desarrollados (tras los tumores de pulmón y próstata) y el segundo en el femenino (después del cáncer de mama). Su incidencia aproximada es de 1 235 000 casos anuales en todo el mundo, para el 9,8 % de todos los tumores malignos diagnosticados.

El cáncer de colon es el cuarto más letal tras el de pulmón, los tumores hepáticos y el cáncer gástrico. Presenta una prevalencia estimada en cinco años de más de 3 260 000 casos; más del 60 % se diagnostican en países desarrollados.

En Cuba, durante 2018 fallecieron por cáncer de colon 2 403 enfermos, de ellos, 1029 fueron masculinos, con riesgo de mortalidad de 18,4 defunciones por cada 100 mil hombres, mientras que para las femeninas se registraron 1374 decesos (24,3 defunciones por cada 100 mil mujeres).

El cáncer de colon se erige como el tumor maligno más frecuente del tubo digestivo en la presente centuria en todo el orbe. Cuba no está exenta de esta situación, toda vez que esta neoplasia continúa el aporte de un número considerable de enfermos y de fallecidos en la población del país, fundamentalmente, en personas vulnerables, adultas mayores, inmunodeprimidas y aquejadas de otras comorbilidades crónicas del colon.

No menos importante es el hecho de que el estudio del cáncer, constituye uno de los programas priorizados del Ministerio de Salud Pública de Cuba, al ser esta la segunda causa de muerte general en el país, por lo que se ha erigido como prioridad nacionalmente establecida del Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

Lee YR, Yehia L, Kishikawa T, Ni Y, Leach B, Zhang J, et al. Inactivación de la ganancia de función de WWP1 de PTEN en la predisposición al cáncer. N Engl J Med [Internet]. 2020 Mar-28 [citado 2021 Jul 30]; 382: 2103-16. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1914919>

## RESÚMEN:

**Antecedentes** Los pacientes con síndrome de tumor de hamartoma PTEN (PHTS) tienen mutaciones de la línea germinal en el gen supresor de tumores que codifica el homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN). Tales mutaciones se han asociado con una predisposición hereditaria a múltiples tipos de cáncer, incluido el síndrome de Cowden. Sin embargo, la mayoría de los pacientes que tienen fenotipos relacionados con PHTS han resultado negativos para las mutaciones de PTEN. En un estudio anterior, encontramos que la ubiquitina ligasa E3 WWP1 regula negativamente la función de PTEN. **Métodos** En un estudio de cohorte prospectivo realizado entre 2005 y 2015, inscribimos a 431 pacientes con PTEN de tipo salvaje que cumplían al menos los criterios de diagnóstico relajados del Consorcio Internacional Cowden. Los pacientes fueron escaneados en busca de variantes de la línea germinal WWP1. Usamos el conjunto de datos del Atlas del genoma del cáncer (TCGA) como representante de cánceres aparentemente esporádicos y el conjunto de datos del Consorcio de agregación del exoma que excluye TCGA (no TCGA ExAC) y la base de datos de agregación del genoma no canceroso (gnomAD) como representante de los controles de población sin un cáncer informado diagnóstico. Establecimos modelos in vitro e in vivo murinos para caracterizar funcionalmente variantes representativas de WWP1. **Resultados** La existencia de variantes de WWP1 de la línea germinal se estableció por primera vez en una familia con PTEN de tipo salvaje que tenía oligopoliposis y cánceres de colon de inicio temprano. Una serie de validación indicó que las variantes de la línea germinal de WWP1 ocurrieron en 5 de 126 pacientes no relacionados (4%) con oligopoliposis como fenotipo predominante. Las variantes de la línea germinal WWP1, en particular los alelos WWP1 K740N y N745S, se enriquecieron en pacientes que no tenían PHTS pero tenían cánceres esporádicos prevalentes, incluidos los tipos de cáncer relacionados con PTEN en TCGA (odds ratio, 1,5; intervalo de confianza del 95%, 1,1 a 2,1;  $P = 0,01$ ). Las variantes de WWP1 priorizadas dieron como resultado efectos de ganancia de función, lo que condujo a una activación enzimática aberrante con la consiguiente inactivación de PTEN, lo que desencadenó la señalización de PI3K que promueve el crecimiento hiperactivo en modelos celulares y murinos. **Conclusiones** En este estudio en el que participaron pacientes con trastornos que resultan en una predisposición al desarrollo de múltiples neoplasias malignas sin mutaciones de la línea germinal de PTEN, confirmamos la función de WWP1 como un gen de susceptibilidad al cáncer a través de la regulación aberrante directa del eje de señalización PTEN-PI3K. (Financiado por los Institutos Nacionales de Salud y otros).

Randall G, Abrahams J. Metástasis de cáncer de colon cutáneo en una cicatriz quirúrgica.

N Engl J Med [Internet]. 2020 Jun-11 [citado 2021 Jul 30]; 382(24): c90. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMicm1910443>

#### RESÚMEN:

Un hombre de 59 años con cáncer de colon metastásico fue remitido a la consulta de dermatología por un posible caso de culebrilla. Tenía una historia de 10 semanas de lesiones cutáneas indoloras y no pruriginosas que se fusionaban alrededor de una gran cicatriz abdominal de una hemicolectomía realizada 3 años antes. También se había realizado una resección hepática posterior y una colecistectomía a través de esta incisión. A la exploración, las lesiones eran firmes, de color rosa a violáceo, y aparecían vesículas; también fue evidente la presencia de ascitis. En este contexto clínico, las metástasis cutáneas se consideraron más probables y una biopsia de piel confirmó el diagnóstico de adenocarcinoma de colon metastásico. El sitio más común de metástasis cutáneas en el adenocarcinoma de colon es la piel abdominal, a veces dentro o alrededor de las cicatrices quirúrgicas, como se vio en este caso. El paciente finalmente recibió cuidados paliativos y murió 5 meses después de esta presentación.

Clarke F. Implicaciones clínicas y terapéuticas de las células madre cancerosas. N Engl J Med [Internet]. 2019 Jun-06 [citado 2021 Jul 30]; 380: 2237-45. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1804280>

#### RESÚMEN:

Casi todos los cánceres surgen en órganos y tejidos que contienen células que tienen la capacidad, durante la vida del organismo, de replicarse para mantener y reemplazar las células que se pierden debido al envejecimiento o al daño. Por ejemplo, todo el revestimiento del intestino se reemplaza aproximadamente cada 7 días y el epitelio de la piel se reemplaza una vez al mes. Con el daño celular por factores como toxinas, radiación ultravioleta o inflamación, se acelera la pérdida y el reemplazo celular.<sup>1,2</sup> La curación del tejido dañado con el uso de una gran cantidad de células no dañadas parece ser el mecanismo de reparación más eficiente. Sin embargo, en los tejidos en los que normalmente surgen los cánceres, como la piel, las glándulas mamarias, el intestino, el cerebro y la sangre, solo una población minoritaria de células madre mantiene y repara el tejido, mientras que la mayoría de las células capaces de replicación tienen una vida útil limitada. ¿Por qué un mecanismo aparentemente ineficaz de homeostasis tisular, en el que solo unas pocas células son responsables en última instancia de reparar el daño, sería utilizado por organismos multicelulares de larga vida? La respuesta más probable es reducir la incidencia de cáncer. Ahora está claro que las células normales en el tejido sufren mutaciones durante la división celular y la exposición a agentes que causan estrés genotóxico.<sup>3</sup> Dado que el cáncer puede surgir de múltiples mutaciones oncogénicas, las probabilidades de que una célula acumule todas las mutaciones necesarias para la transformación oncogénica se reducen drásticamente. Si solo unas pocas células capaces

de replicación en un tejido sobreviven durante toda la vida de una persona. Por lo tanto, para comprender el cáncer, es importante comprender las características biológicas subyacentes de las células madre y cómo estas células se diferencian en células maduras de un tejido.

Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib y Cetuximab en el cáncer colorrectal mutado BRAF V600E. N Engl J Med [Internet]. 2019 Oct-24 [citado 2021 Jul 30]; 381: 1632-43. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1908075>

#### RESÚMEN:

**Antecedentes** Los pacientes con cáncer colorrectal metastásico con la mutación BRAF V600E tienen un pronóstico precario, con una mediana de supervivencia general de 4 a 6 meses después del fracaso del tratamiento inicial. La inhibición de BRAF solo tiene una actividad limitada debido a la reactivación de la vía a través de la señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico. **Métodos** En este ensayo de fase 3 de etiqueta abierta, inscribimos a 665 pacientes con cáncer colorrectal metastásico mutado BRAF V600E– que habían tenido progresión de la enfermedad después de uno o dos regímenes anteriores. Los pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 1: 1: 1 para recibir encorafenib, binimetinib y cetuximab (grupo de terapia triple); encorafenib y cetuximab (grupo de terapia doble); o la elección de los investigadores de cetuximab e irinotecán o cetuximab y FOLFIRI (ácido folínico, fluorouracilo e irinotecán) (grupo de control). Los puntos finales primarios fueron la supervivencia general y la tasa de respuesta objetiva en el grupo de terapia triple en comparación con el grupo de control. Un criterio de valoración secundario fue la supervivencia global en el grupo de terapia doble en comparación con el grupo de control. Presentamos aquí los resultados de un análisis intermedio preespecificado. **Resultados** La mediana de supervivencia global fue de 9,0 meses en el grupo de triple terapia y de 5,4 meses en el grupo de control (razón de riesgo de muerte, 0,52; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,39 a 0,70; P <0,001). La tasa de respuesta confirmada fue del 26% (IC del 95%, 18 a 35) en el grupo de terapia triple y del 2% (IC del 95%, 0 a 7) en el grupo de control (P <0,001). La mediana de supervivencia global en el grupo de terapia doble fue de 8,4 meses (índice de riesgo de muerte frente al control, 0,60; IC del 95%, 0,45 a 0,79; P <0,001). Los eventos adversos de grado 3 o superior ocurrieron en el 58% de los pacientes en el grupo de terapia triple, en el 50% en el grupo de terapia doble y en el 61% en el grupo de control. **Conclusiones** Una combinación de encorafenib, cetuximab y binimetinib dio como resultado una supervivencia general significativamente más prolongada y una tasa de respuesta más alta que la terapia estándar en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con la mutación BRAF V600E. (Financiado por Array BioPharma y otros; número de BEACON CRC ClinicalTrials.gov, NCT02928224; número de EudraCT, 2015 - 005805 - 35.)

Corcoran RB, Chabner BA. Aplicación del análisis de ADN libre de células al tratamiento del cáncer. N Engl J Med [Internet]. 2018 Nov-01 [citado 2021 Jul 30]; 379: 1754-65. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1706174>

#### RESÚMEN:

Las biopsias de tumores representan el estándar para el diagnóstico de cáncer y el método principal de pruebas moleculares para guiar la selección de terapias de precisión. Las biopsias líquidas, en particular las que involucran ADN libre de células (ADNcf) del plasma, están emergiendo rápidamente como un complemento importante y mínimamente invasivo de las biopsias tumorales estándar y, en algunos casos, incluso como un enfoque alternativo potencial. La biopsia líquida se está convirtiendo en una herramienta valiosa para las pruebas moleculares, para obtener nuevos conocimientos sobre la heterogeneidad de los tumores y para la detección y el seguimiento del cáncer. Aquí, revisamos las aplicaciones clínicas actuales y potenciales del análisis de cfDNA en pacientes con cáncer.

Chen PY. Señal de corte de colon. N Engl J Med [Internet]. 2018 Apr-26 [citado 2021 Jul 30]; 378(17): 1621. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29694821/>

#### RESÚMEN:

Una mujer de 74 años acudió al servicio de urgencias con una historia de 3 días de dolor abdominal bajo, náuseas y vómitos. No había podido defecar durante 1 semana e informó haber tenido heces de pequeño calibre durante los 6 meses anteriores. En el examen físico, los ruidos intestinales se redujeron y el paciente tenía dolor periumbilical. Los estudios de laboratorio revelaron anemia normocítica con un nivel de hemoglobina de 9,6 g por decilitro (rango de referencia, 12,3 a 15,3). Una radiografía simple del abdomen mostró una marcada dilatación de las asas intestinales y una terminación abrupta del gas dentro del colon descendente, lo que se conoce como un signo de corte del colon (Panel A, flecha). La tomografía computarizada de abdomen reveló un engrosamiento de la pared segmentaria del colon descendente (Panel B). La colonoscopia reveló una lesión ulcerosa circunferencial en el colon descendente, y los resultados de las pruebas patológicas fueron compatibles con adenocarcinoma de colon. En este paciente, el signo de corte del colon fue causado por un estrechamiento mecánico debido al cáncer de colon. El signo de corte del colon se describe clásicamente en asociación con pancreatitis aguda, cuando la inflamación causa espasmo o estrechamiento en el ángulo esplénico. El paciente fue sometido a hemicolectomía del lado izquierdo y recibió quimioterapia adyuvante. En el seguimiento 4 meses después de la cirugía, no tenía evidencia de recurrencia de la enfermedad local o metástasis a distancia.

Goncalves MD, Hopkins BD, Cantley LC. Fosfatidilinositol 3-quinasa, trastornos del crecimiento y cáncer. N Engl J Med [Internet]. 2018 Nov-22 [citado 2021 Jul 30]; 379: 2052-62. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1704560>

#### RESÚMEN:

El descubrimiento de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K) cambió la forma en que vemos y entendemos la señalización del factor de crecimiento. Desde el principio, quedó claro que PI3K juega un papel importante en muchos estados de enfermedad. Sin embargo, su descubrimiento como oncogén en una época en la que la biología del cáncer estaba saliendo a la luz ha cimentado su asociación con el cáncer. En condiciones normales, PI3K desempeña un papel integral en la traducción de las señales de crecimiento extracelular en acciones intracelulares que facilitan el crecimiento al acoplar la biosíntesis de macromoléculas con el inicio de la progresión del ciclo celular. Las células cancerosas explotan la posición central de PI3K como un nodo regulador al desarrollar estrategias para mejorar la actividad de PI3K a nivel celular independientemente de la regulación sistémica. En este sentido, la célula "piensa" que se le dice que crezca, cuando en realidad no hay señales de crecimiento. Esta desconexión viola un principio esencial de los organismos multicelulares y da como resultado el crecimiento celular descontrolado que define al cáncer.

Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Duración de la quimioterapia adyuvante para el cáncer de colon en estadio III. N Engl J Med [Internet]. 2018 Mar-29 [citado 2021 Jul 30]; 378: 1177-88. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1713709>

#### RESÚMEN:

**Antecedentes** Desde 2004, un régimen de 6 meses de tratamiento con oxaliplatino más una fluoropirimidina ha sido la terapia adyuvante estándar en pacientes con cáncer de colon en estadio III. Sin embargo, dado que el oxaliplatino se asocia con neurotoxicidad acumulativa, una duración más corta de la terapia podría evitar efectos tóxicos y gastos en salud. **Métodos** Realizamos un análisis combinado prospectivo, planificado previamente, de seis ensayos aleatorizados de fase 3 que se realizaron simultáneamente para evaluar la no inferioridad de la terapia adyuvante con FOLFOX (fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino) o CAPOX (capecitabina y oxaliplatino) administrados durante 3 meses, en comparación con 6 meses. El criterio de valoración principal fue la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años. Se podría reclamar la no inferioridad de 3 meses versus 6 meses de tratamiento si el límite superior del intervalo de confianza bilateral del 95% del cociente de riesgos instantáneos no excediera 1,12. **Resultados** Después de que se informaron 3263 eventos de recurrencia de la enfermedad o muerte en 12,834 pacientes,

la no inferioridad de 3 meses de tratamiento versus 6 meses no se confirmó en la población general del estudio (índice de riesgo, 1,07; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,00 a 1,15). Se observó no inferioridad del régimen más corto para CAPOX (índice de riesgo, 0,95; IC del 95%, 0,85 a 1,06) pero no para FOLFOX (índice de riesgo, 1,16; IC del 95%, 1,06 a 1,26). En un análisis exploratorio de los regímenes combinados, entre los pacientes con cánceres T1, T2 o T3 y N1, 3 meses de terapia no fueron inferiores a 6 meses, con una tasa de supervivencia libre de enfermedad a 3 años de 83,1% y 83,3% , respectivamente (índice de riesgo, 1,01; IC del 95%, 0,90 a 1,12). Entre los pacientes con cánceres que se clasificaron como T4, N2 o ambos, la tasa de supervivencia libre de enfermedad para una duración de 6 meses de tratamiento fue superior a la de 3 meses de duración (64,4% frente a 62,7%) para el tratamiento combinado. tratamientos (cociente de riesgo, 1,12; IC del 95%, 1,03 a 1,23; P = 0,01 para la superioridad). **Conclusiones** Entre los pacientes con cáncer de colon en estadio III que recibieron terapia adyuvante con FOLFOX o CAPOX, no se confirmó la no inferioridad de 3 meses de terapia, en comparación con 6 meses, en la población general. Sin embargo, en los pacientes tratados con CAPOX, 3 meses de terapia fueron tan efectivos como 6 meses, particularmente en el subgrupo de menor riesgo. (Financiado por el Instituto Nacional del Cáncer y otros).

Lauby Secretan B, Vilahur N, Bianchini F, Guha N, Straif K. La perspectiva de la IARC sobre la detección del cáncer colorrectal. N Engl J Med [Internet]. 2018 May-03 [citado 2021 Jul 30]; 378(18): 1734-40. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMSr1714643>

#### RESÚMEN:

El cáncer colorrectal, que es el tercer cáncer más común en hombres y el segundo más común en mujeres, representa casi el 10% de la incidencia anual mundial de cáncer.<sup>1</sup> Las tasas de incidencia del cáncer colorrectal muestran un fuerte gradiente positivo con un nivel creciente de desarrollo económico. <sup>2</sup> Aun así, la tasa neta de supervivencia a 5 años disminuye con los niveles de ingresos más bajos, con tasas que alcanzan el 60% en los países de ingresos altos pero caen al 30% o menos en los países de ingresos bajos.

Schilsky RL. Una nueva IDEA en quimioterapia adyuvante para el cáncer de colon. N Engl J Med [Internet]. 2018 Mar-29 [citado 2021 Jul 30]; 378(13): 1242-3. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1800419>

#### RESÚMEN:

Los ensayos prospectivos y aleatorizados han establecido claramente que el riesgo relativo de recurrencia del tumor o muerte por cáncer de colon es aproximadamente un 30% menor entre los pacientes que reciben quimioterapia adyuvante a base de fluorouracilo administrada durante 6 meses que entre los que se someten a cirugía sola, y los beneficios se limitan principalmente a pacientes con enfermedad en estadio III (ganglios linfáticos positivos ).1-3 La mejora absoluta en la tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años con quimioterapia, en comparación con ninguna terapia adyuvante, es de aproximadamente 7 a 10 puntos porcentuales.

Shapiro CL. Supervivencia al cáncer. N Engl J Med [Internet]. 2018 Dec-20 [citado 2021 Jul 30]; 379: 2438-50. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra1712502>

#### RESÚMEN:

Los avances en el cribado y la detección temprana del cáncer, las mejoras en la terapéutica y la atención de apoyo contribuyen a disminuir la mortalidad por cáncer. La Figura 1 muestra las características demográficas cambiantes de la población con cáncer desde 1975 hasta 2040. Se estima que habrá 26 millones de sobrevivientes en 2040, la mayoría de los cuales tendrán 60, 70 u 80 años.<sup>1</sup> Casi todos los proveedores de atención médica se encontrarán sobrevivientes de cáncer. Esta revisión está dirigida principalmente a médicos de atención primaria, obstetras-ginecólogos, proveedores de nivel medio y subespecialistas que tienen pacientes que han sobrevivido al cáncer. La revisión también sirve como manual para cirujanos, radioterapeutas y oncólogos médicos que pueden no estar familiarizados con el tema general de la supervivencia. En la actualidad, la atención de los sobrevivientes de cáncer suele ser una ocurrencia tardía, tiende a ser fragmentaria y no está bien integrada en la corriente principal de atención del cáncer. Además, los mejores modelos para brindar atención a los sobrevivientes siguen sin estar definidos.

Sinicrope FA. Cáncer colorrectal asociado al síndrome de Lynch. N Engl J Med [Internet]. 2018 Aug-23 [citado 2021 Jul 30]; 379: 764-73. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcp1714533>

#### RESÚMEN:

Un hombre de 48 años se presenta con dolor abdominal bajo intermitente en el lado derecho y reporta una pérdida de peso de 4.5 kg (10 lb). Está casado y tiene dos hijos adolescentes saludables. El examen físico destaca por la presencia de sangre en las heces en el tacto rectal. El nivel de hemoglobina es de 11,4 g por decilitro. Su madre tuvo un cáncer ginecológico a los 45 años y su abuelo materno tuvo cáncer colorrectal a los 63 años. La tomografía computarizada de abdomen y pelvis muestra engrosamiento de la pared cecal y adenopatía pericecal. Una colonoscopia revela una masa cecal polipoidea y



una biopsia muestra un adenocarcinoma poco diferenciado. ¿Cómo se debe evaluar y tratar más a este paciente?

Boland CR, Goel A. Subgrupos de pronóstico entre pacientes con cáncer de colon en estadio II. N Engl J Med [Internet]. 2016 Jan-21 [citado 2021 Jul 30]; 374(3): 277-8. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe1514353>

#### RESÚMEN:

El cáncer de colon tradicionalmente se ha tratado quirúrgicamente. Sin embargo, muchos casos de cáncer de colon son sistémicos en el momento del diagnóstico, y la cirugía aparentemente curativa va seguida en una fecha posterior por la recurrencia del tumor como consecuencia de las células tumorales circulantes antes de la cirugía. Las terapias médicas adyuvantes están diseñadas para prevenir las recurrencias después de la resección quirúrgica.

Dalerba P, Sahoo D, Paik S, Guo X, Yothers G, Song N, et al. CDX2 como biomarcador pronóstico en el cáncer de colon en estadio II y estadio III. N Engl J Med [Internet]. 2016 Jan-21 [citado 2021 Jul 30]; 374: 211-22. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1506597>

#### RESÚMEN:

**Antecedentes** La identificación de cánceres de colon en estadio II de alto riesgo es clave para la selección de pacientes que requieren tratamiento adyuvante después de la cirugía. Las firmas de expresión multigénica basadas en microarrays derivadas de células madre y células progenitoras son prometedoras, pero son difíciles de usar en la práctica clínica. **Métodos** Utilizamos un nuevo enfoque bioinformático para buscar biomarcadores de diferenciación epitelial del colon a través de matrices de expresión génica y luego clasificamos los genes candidatos de acuerdo con la disponibilidad de ensayos de diagnóstico de grado clínico. Con el uso de análisis de subgrupos que incluyen cohortes independientes y retrospectivas de pacientes con cáncer de colon en estadio II o estadio III, se probó el gen candidato principal para determinar su asociación con la supervivencia libre de enfermedad y un beneficio de la quimioterapia adyuvante. **Resultados** El factor de transcripción CDX2 ocupó el primer lugar en nuestra prueba de detección. Un grupo de 87 de 2115 muestras de tumores (4,1%) carecían de expresión de CDX2. En el conjunto de datos del descubrimiento, que incluyó a 466 pacientes, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue menor entre los 32 pacientes (6,9%) con cánceres de colon CDX2 negativos que entre los 434 (93,1%) con CDX2 positivos. cánceres (índice de riesgo para la recurrencia de la enfermedad, 3,44; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,60 a 7,38; P = 0,002). En el conjunto de datos de validación, que incluyó a 314 pacientes, la tasa de

supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue menor entre los 38 pacientes (12,1%) con cánceres de colon negativos para la proteína CDX2 que entre los 276 (87,9%) con la proteína CDX2. cánceres de colon positivos (índice de riesgo, 2,42; IC del 95%, 1,36 a 4,29;  $P = 0,003$ ). En ambos grupos, estos hallazgos fueron independientes de la edad, el sexo y el estadio y grado del tumor del paciente. Entre los pacientes con cáncer en estadio II, la diferencia en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue significativa tanto en el conjunto de datos de descubrimiento (49% entre 15 pacientes con tumores negativos para CDX2 versus 87% entre 191 pacientes con tumores positivos para CDX2,  $P = 0,003$ ) y en el conjunto de datos de validación (51% entre 15 pacientes con tumores CDX2 negativos frente a 80% entre 106 pacientes con tumores CDX2 positivos,  $P = 0,004$ ). En una base de datos agrupada de todas las cohortes de pacientes, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue mayor entre 23 pacientes con tumores en estadio II CDX2 negativos que fueron tratados con quimioterapia adyuvante que entre 25 que no fueron tratados con quimioterapia adyuvante (91% frente al 56%,  $P = 0,006$ ). **Conclusiones** La falta de expresión de CDX2 identificó un subgrupo de pacientes con cáncer de colon en estadio II de alto riesgo que parecían beneficiarse de la quimioterapia adyuvante. (Financiado por la Red Nacional Integral del Cáncer, los Institutos Nacionales de Salud y otros).

Tran E, Robbins PF, Lu YC, Prickett TD, Gartner JJ, Jia L, et al. Terapia de transferencia de células T dirigida a KRAS mutantes en el cáncer. N Engl J Med [Internet]. 2016 Dec-08 [citado 2021 Jul 30]; 375: 2255-62. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1609279>

#### RESÚMEN:

Identificamos una respuesta policlonal de células T CD8 + contra KRAS G12D mutante en linfocitos infiltrantes de tumores obtenidos de un paciente con cáncer colorrectal metastásico. Observamos una regresión objetiva de las siete metástasis pulmonares después de la infusión de aproximadamente  $1,11 \times 10^{11}$  linfocitos infiltrantes de tumores restringidos por HLA-C \* 08: 02 que estaban compuestos por cuatro clonotipos de células T diferentes que se dirigían específicamente a KRAS G12D. Sin embargo, una de estas lesiones había progresado en la evaluación 9 meses después de la terapia. La lesión se resecó y se descubrió que había perdido el haplotipo del cromosoma 6 que codifica la molécula del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase I HLA-C \* 08: 02. La pérdida de expresión de esta molécula proporcionó un mecanismo directo de evasión inmunitaria tumoral. Por tanto, la infusión de células CD8 + dirigidas a KRAS mutante mediaba una inmunoterapia antitumoral eficaz contra un cáncer que expresaba KRAS G12D y HLA-C \* 08: 02 mutantes.

Jaap Bonjer H, Deijen CL, Abis GA, Cuesta MA, van der Pas MHGM, de Lange-de Kler ESM, et al. Un ensayo aleatorizado de cirugía laparoscópica versus cirugía abierta para el cáncer de recto. N Engl J Med [Internet]. 2015 Apr-02 [citado 2021 Jul 30]; 372: 1324-32. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1414882>

#### RESÚMEN:

**Antecedentes** La resección laparoscópica del cáncer colorrectal se usa ampliamente. Sin embargo, faltan pruebas sólidas para concluir que la cirugía laparoscópica y la cirugía abierta tienen resultados similares en el cáncer de recto. Se diseñó un ensayo para comparar las tasas de recurrencia del cáncer a 3 años en el área pélvica o perineal (recurrencia locorregional) y la supervivencia después de la resección laparoscópica y abierta del cáncer de recto. **Métodos** En este ensayo internacional realizado en 30 hospitales, asignamos aleatoriamente a pacientes con un adenocarcinoma solitario de recto dentro de los 15 cm del borde anal, que no invade tejidos adyacentes y sin metástasis a distancia para ser sometidos a cirugía laparoscópica o abierta en una proporción de 2: 1. proporción. El criterio de valoración principal fue la recidiva locorregional 3 años después de la cirugía índice. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la supervivencia global y libre de enfermedad. **Resultados** Se incluyeron 1044 pacientes (699 en el grupo de cirugía laparoscópica y 345 en el grupo de cirugía abierta). A los 3 años, la tasa de recurrencia locorregional fue del 5,0% en los dos grupos (diferencia, 0 puntos porcentuales; intervalo de confianza [IC] del 90%, -2,6 a 2,6). Las tasas de supervivencia libre de enfermedad fueron del 74,8% en el grupo de cirugía laparoscópica y del 70,8% en el grupo de cirugía abierta (diferencia, 4,0 puntos porcentuales; IC del 95%, -1,9 a 9,9). Las tasas de supervivencia global fueron 86,7% en el grupo de cirugía laparoscópica y 83,6% en el grupo de cirugía abierta (diferencia, 3,1 puntos porcentuales; IC del 95%, -1,6 a 7,8). **Conclusiones** La cirugía laparoscópica en pacientes con cáncer de recto se asoció con tasas de recidiva locorregional y supervivencia libre de enfermedad y global similares a las de la cirugía abierta. (Financiado por Ethicon Endo-Surgery Europe y otros; número COLOR II ClinicalTrials.gov, NCT00297791.)

Mayer RJ, Cutsem EV, Falcone A, Yoshino T, Garcia Carbonero R, Mizunuma N, et al. Ensayo aleatorizado de TAS-102 para el cáncer colorrectal metastásico refractario. N Engl J Med [Internet]. 2015 May-14 [citado 2021 Jul 30]; 372: 1909-19. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1414325>

#### RESÚMEN:

**Antecedentes** Los primeros ensayos clínicos realizados principalmente en Japón han demostrado que TAS-102, un agente oral que combina trifluridina y clorhidrato de tipiracilo, fue eficaz en el tratamiento del cáncer colorrectal refractario. Realizamos un ensayo de fase 3 para evaluar aún más la eficacia y seguridad de TAS-102 en una población mundial de tales pacientes. **Métodos** En este estudio doble ciego, asignamos al

azar a 800 pacientes, en una proporción de 2: 1, para recibir TAS-102 o placebo. El primer objetivo era la supervivencia general. **Resultados** La mediana de supervivencia global mejoró de 5,3 meses con placebo a 7,1 meses con TAS-102, y la razón de riesgo de muerte en el grupo TAS-102 frente al grupo placebo fue 0,68 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,58 a 0,81;  $P < 0,001$ ). Los eventos adversos clínicamente significativos más frecuentemente observados asociados con TAS-102 fueron neutropenia, que ocurrió en el 38% de los tratados, y leucopenia, que ocurrió en el 21%; El 4% de los pacientes que recibieron TAS-102 tenían neutropenia febril y se informó una muerte relacionada con TAS-102. La mediana del tiempo hasta el empeoramiento del estado funcional (un cambio en el estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group [en una escala de 0 a 5, donde 0 indica que no hay síntomas y números más altos indican grados crecientes de discapacidad] de 0 o 1 a 2 o más) fue 5,7 meses con TAS-102 versus 4,0 meses con placebo (índice de riesgo, 0,66; IC del 95%, 0,56 a 0,78;  $P < 0,001$ ). **Conclusiones** En pacientes con cáncer colorrectal refractario, TAS-102, en comparación con placebo, se asoció con una mejora significativa en la supervivencia general. (Financiado por Taiho Oncology – Taiho Pharmaceutical; número de RECURSE ClinicalTrials.gov, NCT01607957.)

Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, Armitage JO. Factores estimulantes de colonias para la neutropenia febril durante la terapia del cáncer. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Mar-21 [citado 2021 Jul 30]; 368: 1131-9. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMct1210890>

#### RESÚMEN:

Una mujer de 55 años, previamente sana, recibió un diagnóstico de linfoma difuso de células B grandes después de la evaluación de un ganglio linfático axilar izquierdo agrandado obtenido en la biopsia. Había estado asintomática excepto por la presencia de ganglios linfáticos axilares agrandados, que había encontrado mientras se bañaba. Fue derivada a un oncólogo, quien realizó una evaluación de estadificación. El hemograma completo y los resultados de las pruebas de función hepática y renal y lactato deshidrogenasa sérica fueron normales. La tomografía positronemisión y la tomografía computarizada (PET-CT) identificaron ganglios linfáticos agrandados con captación anormal en la axila izquierda, mediastino y retroperitoneo. Los resultados de la biopsia de médula ósea fueron normales. El oncólogo del paciente recomienda el tratamiento con seis ciclos de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona con rituximab (CHOP-R) a intervalos de 21 días. ¿Está indicada la administración profiláctica de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) con el primer ciclo de quimioterapia?

Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, et al. Indicadores de calidad para la colonoscopia y el riesgo de cáncer de intervalo. *N Engl J*

Med [Internet]. 2010 May-13 [citado 2021 Jul 30]; 362: 1795-803. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0907667>

## RESÚMEN:

**Antecedentes** Aunque se recomiendan las tasas de detección de lesiones adenomatosas (tumores o pólipos) y la intubación cecal como indicadores de calidad para la colonoscopia de detección, estas mediciones no han sido validadas y su importancia sigue siendo incierta. **Métodos** Utilizamos un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox multivariado para evaluar la influencia de los indicadores de calidad de la colonoscopia en el riesgo de cáncer de intervalo. Se recopilaron datos de 186 endoscopistas que participaron en un programa de detección de cáncer colorrectal basado en colonoscopia que incluyó a 45.026 sujetos. El cáncer de intervalo se definió como un adenocarcinoma colorrectal que se diagnosticó entre el momento de la colonoscopia de detección y el momento programado de la colonoscopia de vigilancia. Derivamos datos sobre indicadores de calidad para colonoscopia de la base de datos del programa de detección y datos sobre cánceres de intervalo de registros de cáncer. El objetivo principal del estudio fue evaluar la asociación entre los indicadores de calidad de la colonoscopia y el riesgo de cáncer de intervalo. **Resultados** Se identificaron un total de 42 cánceres colorrectales de intervalo durante un período de 188,788 personas-año. La tasa de detección de adenomas por parte del endoscopista se asoció significativamente con el riesgo de cáncer colorrectal de intervalo ( $P = 0,008$ ), mientras que la tasa de intubación cecal no se asoció significativamente con este riesgo ( $P = 0,50$ ). Los cocientes de riesgo para las tasas de detección de adenomas de menos del 11,0%, del 11,0 al 14,9% y del 15,0 al 19,9%, en comparación con una tasa del 20,0% o más, fueron 10,94 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,37 a 87,01), 10,75 (IC del 95%, 1,36 a 85,06) y 12,50 (IC del 95%, 1,51 a 103,43), respectivamente ( $P = 0,02$  para todas las comparaciones). **Conclusiones** La tasa de detección de adenomas es un predictor independiente del riesgo de cáncer colorrectal de intervalo después de la colonoscopia de cribado.