



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**ESTUDI DEL PAPER PRONÒSTIC DEL
"MISMATCH REPAIR SYSTEM"
I ALTRES FACTORS
CLINICOPATOLÒGICS
EN EL CÀNCER DE CÒLON
ESTADI II**

**PROGRAMA DE DOCTORAT EN MEDICINA
DEPARTAMENT DE MEDICINA**

Tesi doctoral

Rosa Querol Niñerola

Març 2020

ESTUDI DEL PAPER PRONÒSTIC DEL "MISSMATCH REPAIR SYSTEM" I ALTRES FACTORS CLINICOPATOLÒGICS EN EL CÀNCER DE CÒLON ESTADI II

Tesis doctoral presentada per
Rosa Querol Niñerola
per optar al grau de Doctora per la
Universitat Autònoma de Barcelona

**PROGRAMA DE DOCTORAT EN MEDICINA
DEPARTAMENT DE MEDICINA**

Març 2020

Doctoranda: Rosa Querol Niñerola

Directora: Pilar Lianes Barragan

Director: Mateu Serra Prat

Tutor: Xavier Calvet Calvo



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina
Departament de Medicina

Dedicada als meus pares

Agraïments

A totes aquelles persones que m'han ensenyat en la meva formació com a metgessa i oncòloga.

A la Dra. Lianes per donar-me l'oportunitat d'exercir com a oncòloga una vegada acabada la residència, per aprendre d'ella en aquest camí de l'oncologia i pel suport com a directora d'aquest projecte.

Al Dr. Serra per la implicació en el projecte des del primer moment i per totes les aportacions que ha fet en aquesta tesi.

Als meus companys del servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital Mataró per tot el que hem compartit en aquests anys.

Al servei de cirurgia, radiologia, digestiu i la resta de serveis que formen part del Comitè de càncer de còlon de l'Hospital de Mataró per demostrar dia a dia que la feina en equip és clau en la medicina actual.

A la Dra. Admella i al servei d'Anatomia Patològica del Hospital de Mataró, en especial a les tècniques, perquè sense totes les mostres i tots els anàlisis del servei d'Anatomia Patològica aquest projecte no hagués estat possible.

A l'Eli Palomeras i a tot el servei de Recerca de l'Hospital de Mataró per tot el suport estadístic del projecte.

A la meva família, en especial a la meva germana i als meus pares perquè gràcies al seus valors vaig decidir ser metgessa i oncòloga.

Al Quim per ser el millor company de vida que podria tenir. Al petit Manel, el nostre fill que, amb la seva arribada, ha donat sentit a tot.

Aquest treball també està dedicat als pacients perquè són el motiu de la nostra feina i en especial a l'Associació Maresme Oncològic per la feina altruista que fan en el seu dia a dia amb els pacients i pel suport a la investigació oncològica amb les seves donacions.

Rosa Querol

ABREVIATURES

5-FU: 5- Fluorouracil

AJCC: American Joint Comite on Cancer staging

APC: Adenomatous Polyposis Colon

ASCO: American Society of Clinical Oncology

BRAF: v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

CEA: Antigen carcinoembrionari

CEIC: Comitè d'ètica d'investigació clínica

CIMP: CpG Islands Methylator phenotype

CIN: Inestabilitat cromosòmica

CMS: Classification Molecular Subtypes
(Classificació per subtipus moleculars)

CRC: Càncer colorectal

CC: Càncer de còlon

dMMR: Deficient Missmatch Repair o deficiència del sistema de reparació d'errors d'aparellament de l'ADN

E: Estadi

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

ESMO: European Society of Medical Oncology

FCN: Fibrocolonoscòpia

HR: Hazard ratio

IHC: Immunohistoquímica

KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog

LV: Leucovorin

M1: metàstasis

MAPK: Mitogen activated Protein Kinase

MMR system: "Missmatch Repair" system o sistema de reparació d'errors d'aparellament de l'ADN

MSI: Microsatellite instability o inestabilitat de microsatèl·lits

MSS: Microsatellite stability o estabilitat de microsatèl·lits

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

OS: Overall Survival

PAF: Poliposis Atenuada Familiar

PCR: Polymerase Chain Reaction

pMMR: Proficient Missmatch Repair

QT: Quimioteràpia

RFS: Relapse free survival

SCE: Supervivència càncer específica

SCS: Survival cancer specific

Sd Lynch: Síndrome de Lynch

SEER: Surveillance Epidemiology and End Results

SG: Supervivència global

SLP: Supervivència lliure de progressió

SLR: Supervivència lliure de recaiguda

SNC: Sistema Nerviós Central

TAC: Tomografia Axial Computeritzada

TNM: T: Tumor primari / N: ganglis / M: metastasis

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

ÍNDEX

AGRAÏMENTS	5
ABREVIATURES	7
ÍNDEX	9
ABSTRACT	13
RESUM	15
1. INTRODUCCIÓ	19
1.1 Epidemiologia del càncer de còlon	19
1.2 Factors de risc del càncer de còlon	20
1.3 Etiopatogènia del càncer de còlon	20
1.4 Estadiatge del càncer de còlon	22
1.5 Factors pronòstics del càncer de còlon	24
1.5.1 Afectació marges	24
1.5.2 Limfadenectomia	24
1.5.3 Invasió perineural, vascular i angiolímfàtica	24
1.5.4 T4	25
1.5.5 Debut oclusió i/o perforació	25
1.5.6 Grau histològic	25
1.5.7 CEA	25
1.5.8 Gènere	26
1.5.9 Lateralitat	26
1.6 Mismatch Repair system o sistema de reparació d'errors d'aparellament de l'ADN	27
1.6.1 Bases moleculars del MMRsystem	27
1.6.2 Etiologia del MMR	28
1.6.3 Determinació proteïnes MMR system o MSI	29
1.6.4 Característiques del càncer de còlon dMMR o MSI	30
1.7 Tractament del càncer de còlon estadi II	31
2. HIPÒTESIS I OBJECTIUS	37
2.1 Hipòtesis	37
2.2 Objectius	37
2.2.1 Objectiu principal	37
2.2.2 Objectius secundaris	37
3. METODOLOGIA	41
3.1 Disseny	41
3.2 Població estudi	41

3.3 Mostra estudi	41
3.4 Mostreig i reclutament	41
3.5 Principals factors d'estudi	42
3.6 Principals mesures del resultat	43
3.7 Temps de seguiment	43
3.8 Altres variables de l'estudi	43
3.9 Font d'informació	43
3.10 Gestió i anàlisi de dades	43
3.11 Anàlisi estadístic	43
4. RESULTATS	47
4.1 Diagrama de flux	47
4.2 Resultats descriptiu	47
4.2.1 MMR system	48
4.2.2 Quimioteràpia	51
4.2.3 Seguiment	53
4.2.4 Recaigudes	53
4.2.5 Mortalitat	54
4.3 Supervivència global	55
4.4 Anàlisi SG, SCE i SLR en estadi II alt risc vs baix risc	55
4.5 MMR system	57
4.5.1 SG, SCE i SLR segons estat MMR en CC E.II alt risc	57
4.5.2 SG i SLR en estadi II baix risc vs alt risc dMMR vs alt risc pMMR	58
4.6 Anàlisi SG, SCE i SLR per a cada factor pronòstic	60
4.6.1 T4	60
4.6.2 Debut oclusió intestinal	61
4.6.3 Debut perforació intestinal	63
4.6.4 Grau histològic	64
4.6.5 Invasió venosa	66
4.6.6 Invasió perineural	67
4.6.7 Invasió angiolímfàtica	69
4.6.8 Limfadenectomia	70
4.6.9 Lateralitat	72
4.6.10 Gènere	73
4.6.11 Histologia mucinosa	75
4.6.12 CEA	76
4.6.13 Edat	78

4.7 Efecte de la quimioteràpia adjuvant en CC E.II amb factors de risc	81
4.7.1 SG en estadi II baix risc vs alt risc tractat amb QT vs alt risc no tractat amb QT	82
4.7.2 QT en alt risc dMMR	83
4.7.3 QT en alt risc pMMR	84
4.5.4 QT basada en 5FU en monoteràpia vs combinació 5FU + Oxaliplatí	85
4.8 Anàlisi multivariant	86
4.8.1 Factors pronòstics	86
4.8.2 Efecte de la quimioteràpia en pacients d'alt risc	88
5. DISCUSSIÓ	93
5.1 Classificació del càncer de còlon estadi II	93
5.2 Factors pronòstics en el càncer de còlon estadi II	93
5.3 Recaiguda i mortalitat	95
5.4 MMR system	96
5.4.1 Paper pronòstic del MMR system	96
5.4.2 Tractament dMMR	97
5.5 Tractament quimioteràpic	98
5.6 Com millorar la selecció de pacients candidats a quimioteràpia adjuvant	101
6. CONCLUSIONS	105
7. LÍNIES D'INVESTIGACIÓ FUTURES	109
8. BIBLIOGRAFIA	113
9. ANNEXOS	123
9.1 Annex 1: Finançament	123
9.2 Annex 2: Informe CEIC	124

ABSTRACT

BACKGROUND

Adjuvant 5 fluorouracil-based chemotherapy is controversial in stage II colon cancer. Guidelines recommended adjuvant chemotherapy in high risk stage II disease with poor prognostic features: T4, poorly differentiated histology, lymphovascular and perineural invasion, bowel obstruction, perforation, positive margins or <12 lymph nodes.

Tumors that have a deficient Mismatch Repair System (dMMR) or Microsatellite instability (MSI) appear to have a better prognosis and do not benefit from 5-FU based chemotherapy in monotherapy.

The aim of this study is to assess the prognostic value of the MMR system and other clinicopathological factors and to assess the benefit from adjuvant chemotherapy in patients with stage II colon cancer.

METHOD

We retrospectively analysed data from 252 patients with stage II colon cancer operated on Mataró Hospital from 2002 to 2015. We registered all prognosis factors. Moreover, we analysed MMR status of all patients classified as high risk stage II colon cancer (n = 162). We determined MMR status by immunohistochemical analysis of MMR proteins. We used commercial antibodies against MLH1, MSH 2 and MSH6. Lack of expression of one or more of these proteins is diagnostic of deficient MMR (dMMR). MSI is the molecular fingerprint of a dMMR system.

We analysed the impact on overall survival (OS), cancer specific survival (CSS) and relapse free survival (RFS) of each clinicopathological factor including MMR status and we also analysed the benefit from adjuvant chemotherapy by survival analysis and Cox regression.

RESULTS

In stage II low-risk colon cancer (without risk factors) (n = 90) 5 years OS was 92% whereas in stage II high-risk colon cancer (with at least one risk factor) OS was 78%, HR 1.95; IC 95% 1.1 – 3.4; p = 0.016.

In stage II high-risk colon cancer, dMMR tumors (n=21) have a better RFS than pMMR tumors (n=141) in the multivariate analyses HR 0.145, p = 0.059.

In our series adjuvant chemotherapy has no protective effect in high risk stage II colon cancer. Stage II high risk pMMR patients are the group with the highest benefit from adjuvant chemotherapy in RFS p 0.052.

In multivariate analyses age p <0.0001; intestinal occlusion p 0.047, CEA pre surgery >5 p 0.033 and <12 lymph nodes p 0.009 are significantly and independently associated with poorer OS. Age p 0.009; T4 p 0.022 and CEA pre surgery >5 p 0.012 are associated with poorer SCC. Age p 0.02; T4 p 0.01, intestinal occlusion p 0.003 and CEA pre surgery >5 HR p 0.001 are associated with poorer RFS.

CONCLUSIONS:

In high-risk stage II colon cancer, dMMR has a better prognosis than pMMR with better RFS.

Factors associated with poor prognosis in stage II colon cancer are age, T4, debut with intestinal occlusion, CEA pre surgery >5 and inadequately sampled nodes (<12 lymph nodes).

There is no evidence of benefit from chemotherapy treatment in patients with high-risk stage II colon cancer. However the subgroup of high-risk stage II pMMR colon cancer patients appear to be the ones who would benefit most from adjuvant chemotherapy in terms of RFS.

RESUM

ANTECEDENTS

El benefici del tractament amb quimioteràpia adjuvant en el càncer de còlon estadi II és controvertit. Les guies clíniques recomanen el tractament adjuvant en càncer de còlon estadi II si presenten algun factor de mal pronòstic: T4, alt grau histològic, debut amb perforació o oclusió intestinal, invasió vascular, angiolímfàtica o perineural, marges positius o limfadenectomia amb <12 ganglis.

Els tumors que presenten deficiència en les proteïnes dels gens reparadors de l'ADN (dMMR) o inestabilitat de microatèl·lits (MSI) sembla que presenten un millor pronòstic i no es beneficien de la quimioteràpia basada en 5-FU en monoteràpia

L'objectiu d'aquest estudi és determinar el valor pronòstic del "MMR System" i de la resta de factors clinicopatològics i avaluar l'efecte de la quimioteràpia en els pacients amb estadi II d'alt risc.

METODOLOGIA

S'ha realitzat un estudi retrospectiu amb 252 pacients intervinguts de càncer de còlon estadi II a l'Hospital de Mataró des del 2002 fins el 2015.

S'ha fet una determinació prospectiva de les proteïnes dels gens reparadors de l'ADN per determinar l'estat del MMR system en tots els pacients classificats com estadi II d'alt risc (n = 162) amb anticossos comercialitzats contra les proteïnes MLH1, MSH2 i MSH6. La falta d'expressió d'una o més d'aquestes proteïnes és diagnòstica de dMMR o MSI.

Hem analitzat l'impacte en supervivència global (SG), supervivència càncer específica (SCE) i supervivència lliure de recaiguda (SLR) dels factors pronòstics clinicopatològics i del MMR system i també hem analitzat el benefici de la quimioteràpia adjuvant mitjançant anàlisis de supervivència i regressió de Cox.

RESULTATS

La SG a 5 anys de l'estadi II de càncer de còlon de baix risc (sense factors de mal pronòstic) (n = 90) ha estat del 92% mentre que la SG de l'estadi II de càncer de còlon d'alt risc ha estat del 78%, p = 0.016

En el càncer de còlon estadi II d'alt risc els tumors dMMR (n = 21) presenten un millor pronòstic al límit de la significació estadística en l'anàlisi multivariant pel què fa a supervivència lliure de recaiguda respecte als pMMR (n = 141) HR 0,145, p = 0,059.

No hem demostrat benefici de la quimioteràpia adjuvant en l'estadi II d'alt risc en supervivència global (SG) HR 0.650, p 0.286, ni càncer específica (SCE) HR 0.617, p0.279, ni lliure de recaiguda (SLR) HR 0.693, p 0.399.

Els pacients d'alt risc pMMR són el grup amb major benefici de quimioteràpia adjuvant en supervivència lliure de recaiguda p=0.052.

Els factors de mal pronòstic més robustos en l'anàlisi multivariant en SG han estat l'edat $p < 0.0001$, el debut amb oclusió intestinal $p 0.047$, CEA preoperatori >5 $p 0.033$ i limfadenectomia <12 ganglis $p 0.009$. En SCE han estat l'edat $p 0.009$, T4 $p 0.022$ i CEA preoperatori elevat $p 0.012$. En la SLR han estat l'edat $p 0.02$; T4 $p 0.01$, debut amb oclusió intestinal $p 0,003$ i el CEA preoperatori >5 $p 0.001$.

CONCLUSIONS

Els pacients amb càncer de còlon estadi II d'alt risc dMMR presenten més bon pronòstic principalment en SLR respecte dels pacients amb estadi II d'alt risc i pMMR.

Els factors associats a un mal pronòstic en l'estadi II de càncer de còlon ressecat són: l'edat, el T4, el debut amb oclusió intestinal, uns nivells de CEA preoperatori >5 i menys de 12 ganglis a la limfadenectomia.

No evidenciem benefici del tractament amb quimioteràpia en els pacients amb càncer de còlon estadi II d'alt risc. No obstant, el subgrup de pacients amb càncer de còlon estadi II d'alt risc i pMMR sembla que són els que es poden beneficiar més del tractament amb quimioteràpia adjuvant en termes de SLR.



INTRODUCCIÓ

1. INTRODUCCIÓ

1.1 EPIDEMIOLOGIA DEL CÀNCER DE CÒLON:

El càncer colorectal (CRC) és el més diagnosticat al nostre entorn per ambdós sexes amb una incidència a Espanya a l'any 2017 de 34.331 diagnòstics a l'any. Es tracta del segon càncer amb major taxa de mortalitat per darrere del càncer de pulmó, l'any 2016 s'estima que 11.781 persones van morir de càncer colorectal a Espanya.⁽¹⁾

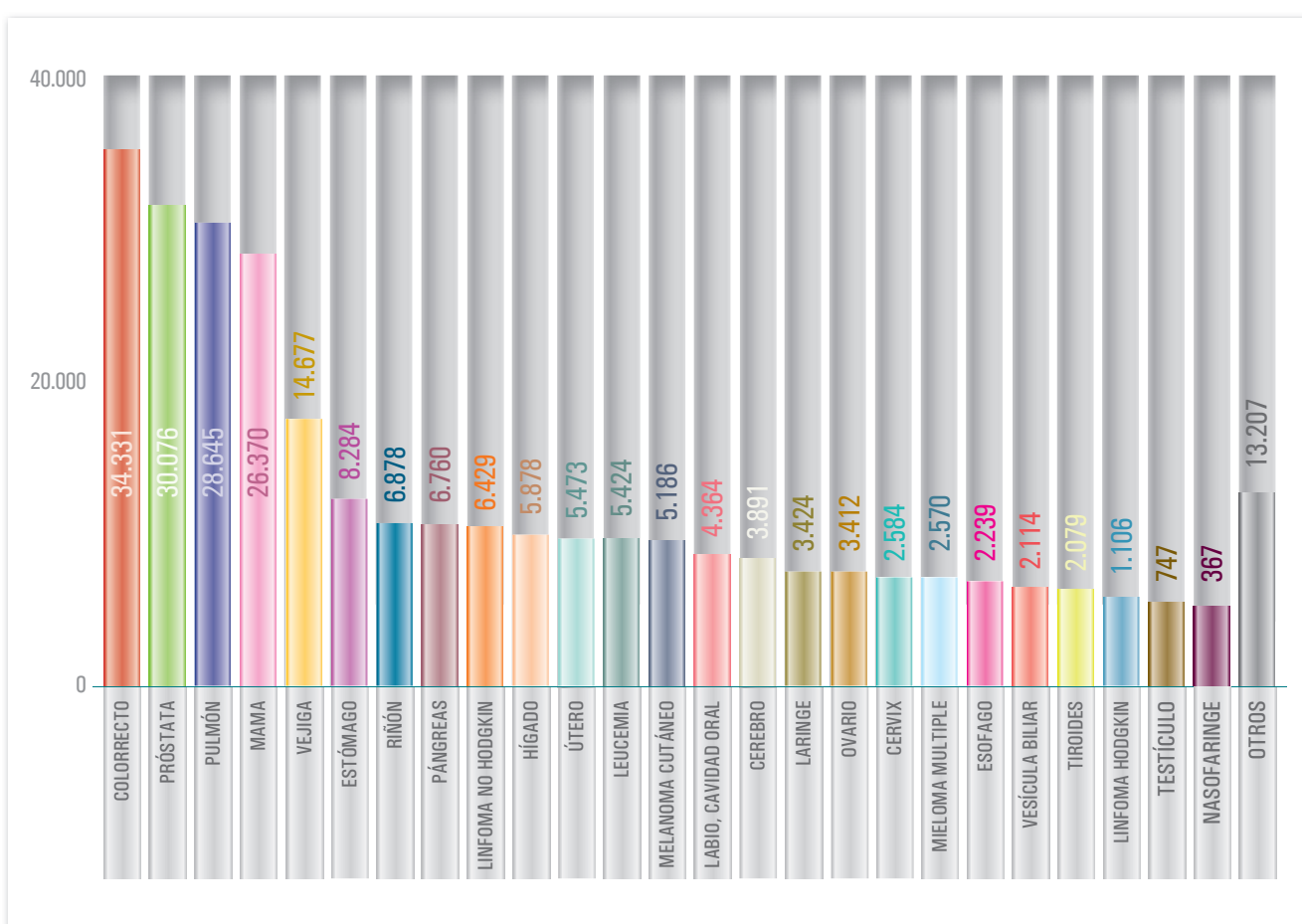


Figura 1. Incidència estimada dels tumors més freqüents a Espanya 2017 (ambdós sexes).

Font: GLOBOCAN 2012. Global Cancer Observatory. IARC 2018.

A nivell Europeu s'estima una mortalitat de 16.1/ 100.000 homes i 9.3/ 100.000 dones que suposa un 13% del total de morts per càncer amb una caiguda de la mortalitat del 5.3% en homes i 6.7% en dones des de 2012⁽²⁾. Aquest descens de la mortalitat en càncer colorectal es considera resultat del diagnòstic precoç gràcies als programes de cribratge, de les polítiques de prevenció del càncer i de les millores en els tractaments oncològics.

L'edat mitjana de presentació és als 70 anys, la majoria de pacients tenen més de 50 anys al diagnòstic.

1.2 FACTORS DE RISC DEL CÀNCER DE CÒLON

Fins a un 20% de pacients diagnosticats de càncer colorectal presenten agregació familiar. Existeixen síndromes hereditaris associats al càncer colorectal: el Síndrome de Lynch o Càncer colorectal hereditari no polipòsic representa un 3% dels diagnòstics de CRC i la Poliposis Familiar Adenomatosa representa fins a un 1% dels diagnòstics.⁽³⁾

Els pacients amb malalties inflamatòries (Colitis Ulcerosa, Malaltia de Crohn...) tenen un major risc de CRC.⁽⁴⁾

Altres factors de risc associats amb el càncer colorectal estan relacionats amb estils de vida com són: l'hàbit tabàquic, el consum d'alcohol, el consum de carns vermelles i carns processades, el sedentarisme, l'obesitat i la Diabetis Mellitus.⁽⁵⁾

1.3 ETIOPATOGÈNIA DEL CÀNCER DE CÒLON

Hi ha 2 vies principals en la tumorigènesi del càncer colorectal.

La via més freqüent, fins a un 85% de càncer colorectal, és la via clàssica que es caracteritza per la pèrdua d'APC i/o p53 i comporta inestabilitat cromosòmica (CIN) on el càncer colorectal s'origina de pòlips d'origen epitelial (adenomes tubulars o tubulovellosos) que progressen a carcinomes.

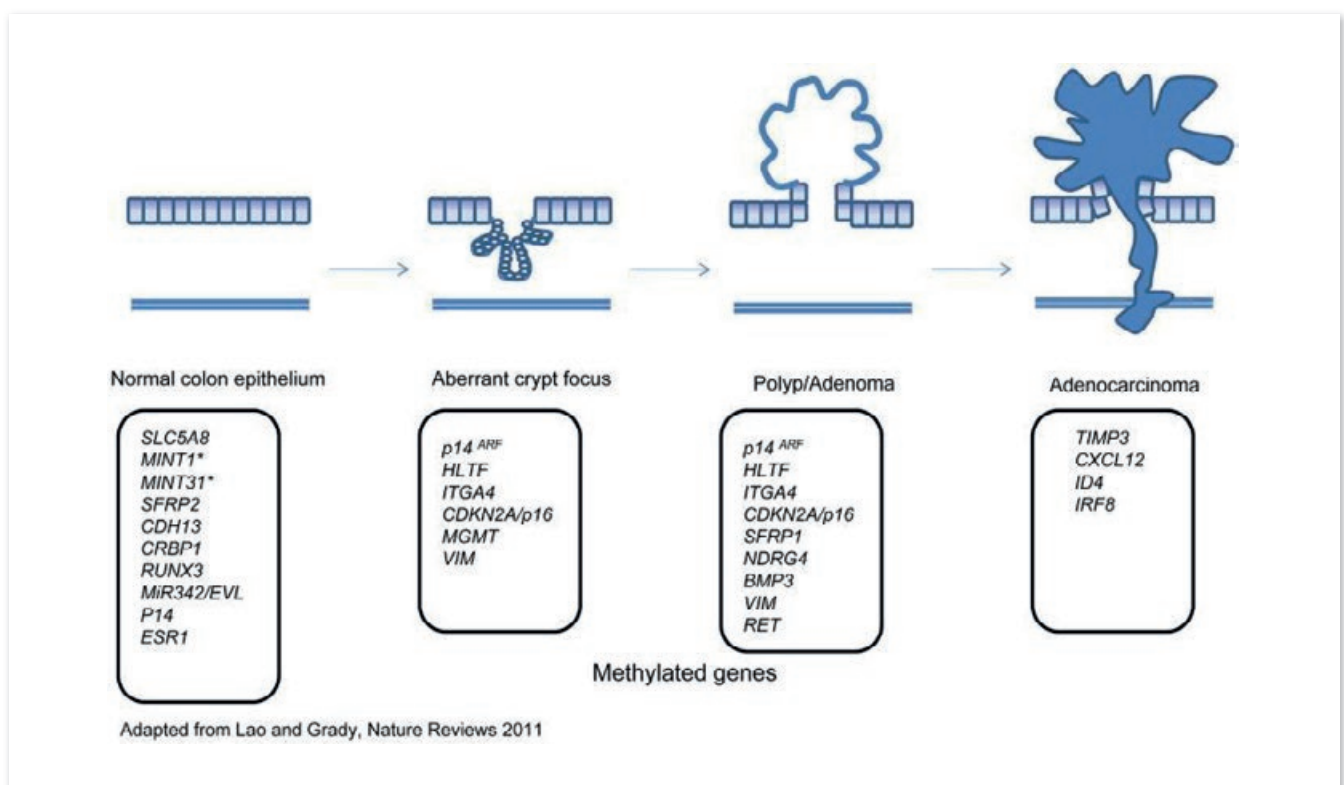


Figura 2. Diagrama de l'evolució de pòlip a adenocarcinoma que mostra els gens metilats de forma aberrant en cada pas (6).

L'altra via és la de la inestabilitat de microsatèl·lits a causa de la deficiència en el sistema de reparació de l'ADN (dMMR) ja sigui a causa d'una mutació en línia germinal (Sd. Lynch) o per la metilació de "CpG islands" anomenada "CpG islands methylator phenotype" (CIMP) i hipermetilació de MLH1 associada a la mutació de BRAF.⁽⁷⁾

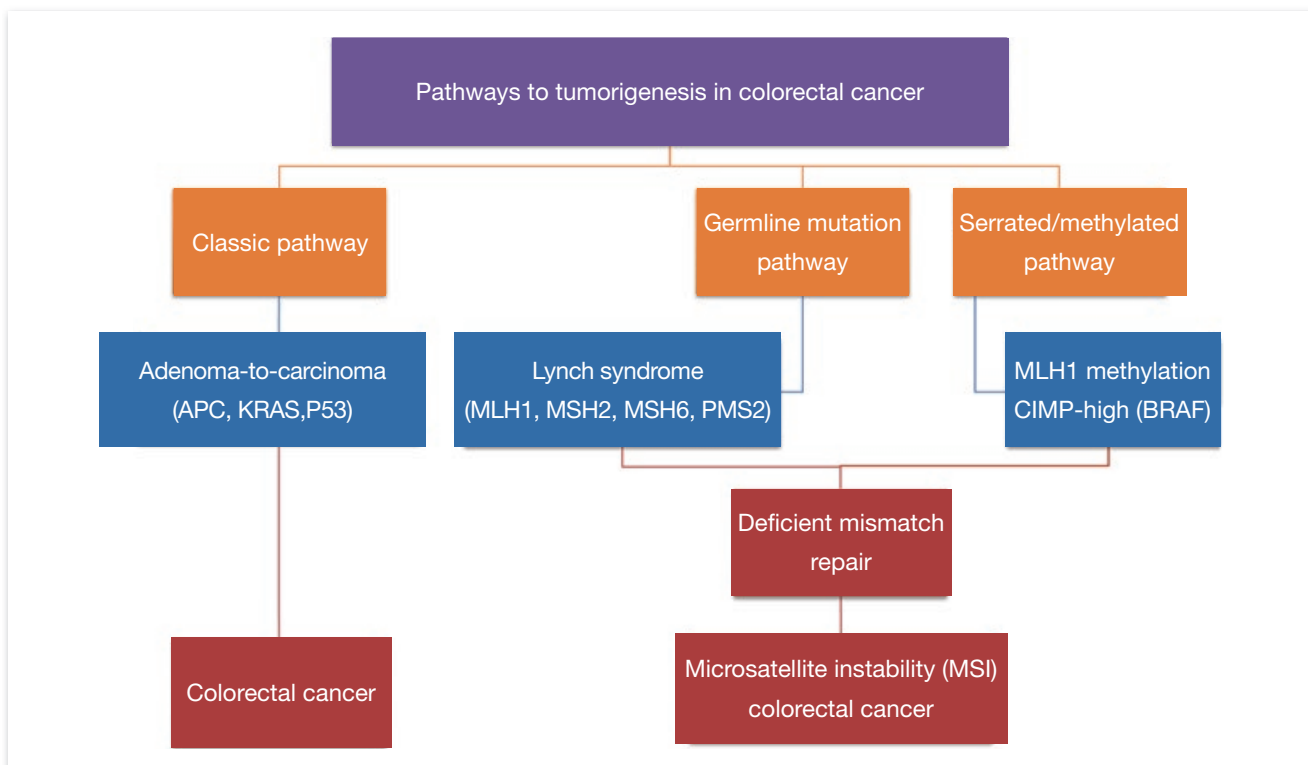


Figura 3. Etiopatogènia del càncer colorectal.⁽⁷⁾

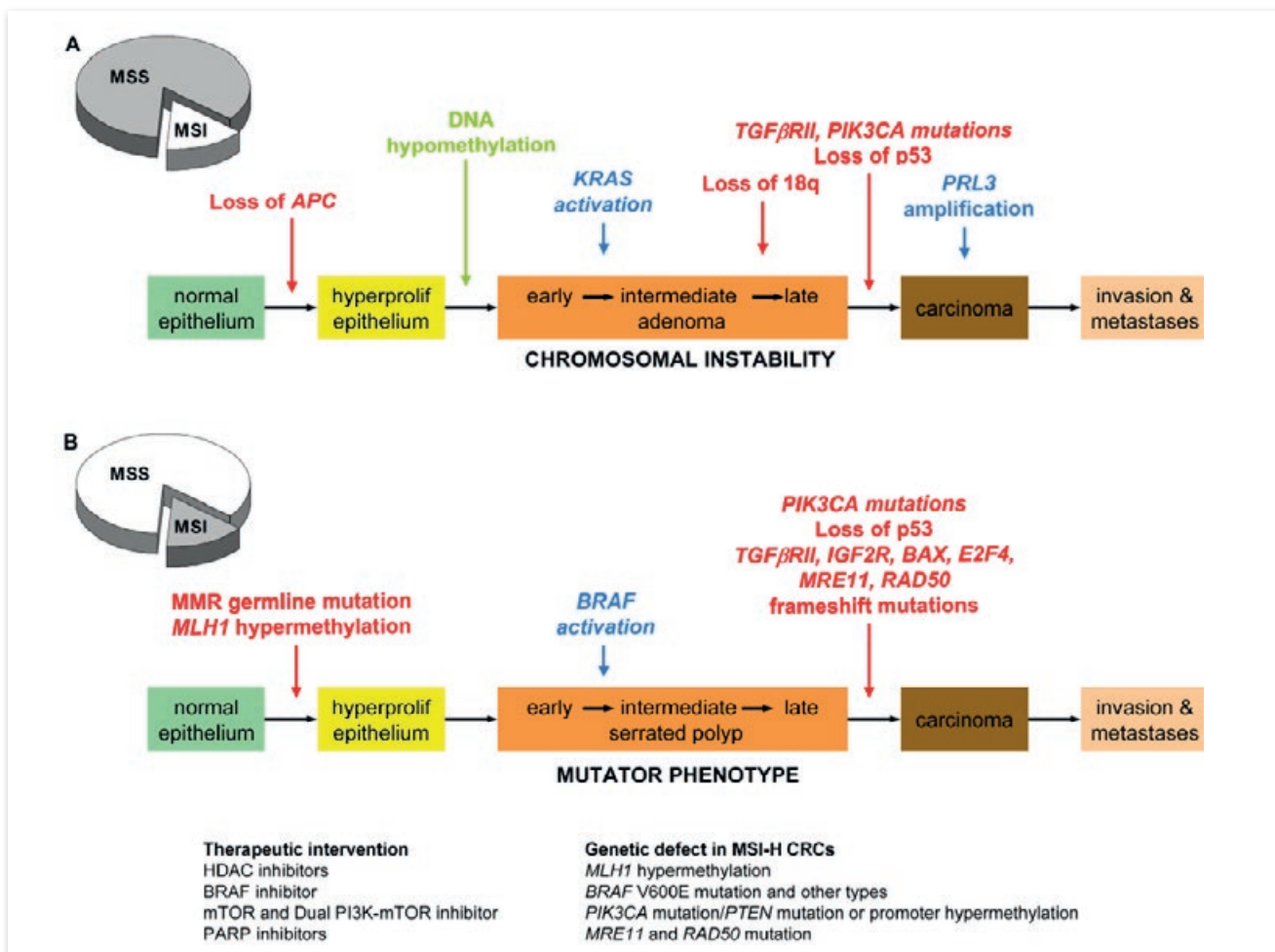


Figura 4. Models de tumorigènesi en el CRC.⁽⁸⁾

Basant-se en les diferents expressions gèniques del càncer de còlon s'ha proposat un consens de classificació per subtipus moleculars (CMS) en què es diferencien 4 subtipus de càncer colorectal ⁽⁹⁾:

CMS1: Inestabilitat de microsatèl·lits perfil immune. Representa 14% dels CRC. Es caracteritza per tumors que presenten inestabilitat de microsatèl·lits, hipermutats i immunògens. Pitjor supervivència a la recaiguda.

CMS2: "Canonical". Representa un 37% dels CRC. Perfil epitelial, marcada activació de WNT i MYC. Perfil amb millor pronòstic.

CMS3: Metabòlic. Representa un 13% de CRC. Perfil desregulació metabòlica. Presència mutacions KRAS.

CMS4: Mesenquimal. Representa 23% de CRC. Activació factor beta, infiltració estroma i activació angiogènesis. Es tracta del grup amb pitjor pronòstic.

1.4 ESTADIATGE DEL CÀNCER DE CÒLON

Actualment s'utilitza la classificació de l'American Joint Committee on Cancer Staging (AJCC) que classifica els tumors de còlon segons la T (grau de penetració del tumor a la paret intestinal), la N (número de ganglis afectats) i la M (presència o no de metàstasis a distància)⁽¹⁰⁾.

Taula 1: TNM del càncer de còlon segons la ció de l'AJCC.⁽¹⁰⁾

Tumor primari (T):	
Tx	Tumor primari no pot ser avaluat
T0	No evidència de tumor primari
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasió de làmina pròpia
T1	Tumor invaeix submucosa
T2	Tumor invaeix muscularis pròpia
T3	Tumor invaeix a través de la muscularis pròpia al teixit pericorectal
T4a	Tumor penetra a la superfície del peritoni visceral
T4b	Tumor invaeix o està adherit a òrgans o estructures veïnes
Ganglis regionals (N)	
Nx	Ganglis regionals no poden ser avaluats
N0	No ganglis regionals
N1	Metàstasis 1-3 ganglis regionals
N1a	Metàstasis en 1 gangli regional
N1b	Metàstasis en 2-3 ganglis regionals
N1c	Dipòsit(s) tumoral(s) a la subserosa, mesenteri o pericòlic sense peritoni o teixit perirectal sense metàstasis ganglionars
N2	Metàstasis en 4 o més ganglis regionals
N2a	Metàstasis en 4-6 ganglis regionals
N2b	Metàstasis en 7 o més ganglis regionals

Metàstasis a distància (M)

- M0 No metàstasis a distància
- M1 Metàstasis a distància
 - M1a Metàstasis confinades en 1 òrgan sense afectació peritoneal
 - M1b Metàstasis en més d'un òrgan sense afectació peritoneal
 - M1c Metàstasis amb afectació peritoneal sola o amb més òrgans afectes

La classificació TNM permet classificar el càncer de còlon (CC) en 4 estadis:

Taula 2: Estadiatge CC segons l'AJCC.⁽¹⁰⁾

ESTADI		T	N	M
0		Tis	N0	M0
	I	T1	N0	M0
T2		N0	M0	
II	IIA	T3	N0	M0
	IIB	T4a	N0	M0
	IIC	T4b	N0	M0
III	IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
		T1	N2a	M0
	IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
		T2-T3	N2a	M0
		T1-T2	N2b	M0
	IIIC	T4a	N2a	M0
		T3-T4a	N2b	M0
		T4b	N1-N2	M0
IV	IVA	T1-T4	N0-2	M1a
	IVB	T1-T4	N0-2	M1b
	IVC	T1-T4	N0-2	M1c

ESTADI	SUPERVIVÈNCIA A 5 ANYS
I	92.5%
IIA	83.6%
IIB	76.3%
IIC	58.8%
III A	83.1%
IIIB	63.8%
IIIC	35.2%
IV	10.4%

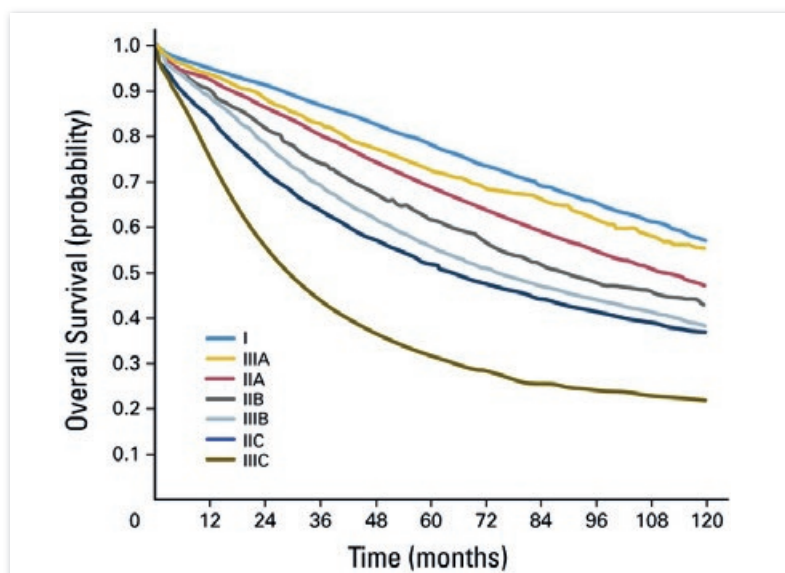


Figura 5. Supervivència global CC segons classificació per estadis.⁽¹¹⁾

La classificació TNM té implicació pronòstica en la decisió del tractament dels pacients, però es basa únicament amb informació anatomopatològica del tumor.

Existeixen limitacions d'aquesta classificació sobretot en el pronòstic entre l'estadi II i III. Segons la última classificació de l'AJCC la supervivència és superior en l'estadi IIIA respecte a l'estadi IIB i IIC. Això podria ser degut a què no es té en compte els tractaments adjuvants rebuts o que en les classificacions actuals serien necessaris tenir en compte altres factors clínics i moleculars a part dels estrictament anatomopatològics.

1.5 FACTORS PRONÒSTICS DEL CÀNCER DE CÒLON

A part del TNM, s'han postulat altres factors que poden tenir impacte en la supervivència del CRC.

1.5.1 AFECTACIÓ MARGES

El marge radial afecte és un factor de mal pronòstic en la supervivència dels pacients intervinguts i suposa un augment de recaiguda local del 38.2% en pacients intervinguts de càncer de recte amb afectació marge radial vs 10% en pacients amb marge radial lliure.⁽¹²⁾

1.5.2 LIMFADENECTOMIA

El número de ganglis ressecats i avaluats en la peça quirúrgica té impacte pronòstic.

En un anàlisi de l'estudi INT-0089 amb 3411 pacients intervinguts de càncer de còlon E. II i III es va veure que la supervivència era menor a més afectació ganglionar, però tant si hi havia com si no hi havia afectació ganglionar la supervivència era inferior a menor número de ganglis avaluats amb SG a 5 anys de 73% en limfadenectomia inferior a 10 ganglis i del 86% en limfadenectomies superiors a 25 ganglis, això es postula que és conseqüència d'un estadiatge més exhaustiu en limfadenectomies extenses i d'una reducció del risc de malaltia residual microscòpica⁽¹³⁾. En un estudi del National Cancer Database amb 35787 pacients intervinguts de càncer de còlon T3N0M0 es va veure que la SG a 5 anys variava segons el número de ganglis ressecats a la peça quirúrgica amb millor supervivència global quan més extensa era la limfadenectomia.⁽¹⁴⁾

En els casos de limfadenectomia insuficient es pot classificar un pacient erròniament com estadi II quan hi podrien haver ganglis afectats.

Alguns estudis relacionen els número de ganglis avaluats amb la qualitat dels serveis d'anatomia patològica i es considera determinant per un bon estadiatge i maneig posterior dels pacients és per això que es tracta d'un factor pronòstic de supervivència.⁽¹⁵⁾

Per tot això, les guies actuals recomanen un mínim de 12 ganglis avaluats en la peça de cirurgia de càncer colorectal.⁽¹⁶⁾

1.5.3 INVASIÓ PERINEURAL, VASCULAR I ANGIOLIMFÀTICA

La invasió vascular i limfàtica és un pas clau en la formació de metàstasis pel què es consideren factors de mal pronòstic en l'estadi II.⁽¹⁷⁾

Diversos estudis retrospectius han demostrat que la invasió perineural, vascular i angiolimfàtica són un factor independent de mal pronòstic.⁽¹⁸⁾

La invasió perineural s'ha avaluat en diferents estudis poblacionals considerant-se un factor robust de mal pronòstic tant en l'estadi II com en l'estadi III i que es pot utilitzar com a criteri cara a decidir tractament amb quimioteràpia adjuvant a l'estadi II pel què és indispensable que es descriu en els informes d'anatomia patològica.⁽¹⁹⁾

En un metanàlisi de 38 estudis amb 12.661 pacients amb càncer colorectal es va demostrar que la invasió perineural confereix un mal pronòstic en supervivència global HR 2.07; IC 95% 1,87-2.29, $p < 0.01$ i en supervivència lliure de malaltia HR 2.23; IC 95% 1.79 – 2.78, $p < 0.01$. Aquest metanàlisi indica que la supervivència post cirurgia del càncer de còlon estadi II amb invasió perineural és similar a la de l'estadi III.⁽²⁰⁾

1.5.4 T4

La classificació actual del càncer de còlon (10) divideix l'estadi II en IIA (T3N0M0), IIB (T4aN0M0) i IIC (T4bN0M0) cada estadiatge presenta diferents pronòstics de supervivència a 5 anys: el IIA és del 83.6%-87%, el IIB 76-69.6% i el IIC de 58.4-58.8%.⁽¹¹⁾⁽²¹⁾

Un dels factors de mal pronòstic més robustos en l'estadi II i III és l'afectació T4, segons les últimes classificacions la supervivència és inferior en els T4N0 (estadi IIA i IIB) que en els T1-T2 N1 i T1N2 (estadi IIIA).⁽²²⁾

En un estudi prospectiu amb 448 pacients intervinguts de càncer de còlon estadi II es va demostrar que l'estadi T4 presenta un pitjor pronòstic de supervivència a 5 anys respecte al T3 amb HR 2,7 (IC 95% 1.1 – 6.2; $p=0.02$).⁽²³⁾

En diversos estudis retrospectius poblacionals de pacients que intenten avaluar els factors de risc en estadi II de càncer de còlon, T4 ha resultat un factor de mal pronòstic independent i estadísticament significatiu en el resultat dels anàlisis multivariants.⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾

1.5.5 DEBUT OCLUSIÓ i/ o PERFORACIÓ

L'oclusió tumoral i la perforació a la zona del tumor o zona proximal poden esdevenir per separat o la perforació pot ser conseqüència d'una oclusió intestinal perllongada. Ambdues s'han associat a mal pronòstic amb augment de la mortalitat perioperatòria pel fet de requerir una cirurgia urgent. Alguns estudis estimen la mortalitat perioperatòria de la cirurgia urgent per perforació en un 9% i per oclusió en un 5%⁽²⁷⁾. Actualment les oclusions a còlon esquerre es poden tractar d'entrada amb una pròtesis colònica i amb cirurgia posterior diferida.⁽²⁸⁾

A part del risc de mortalitat perioperatòria la supervivència a llarg termini dels pacients que debuten ocluits o perforats ha demostrat ser inferior en diferents estudis en els diferents estadis tumorals⁽²⁷⁾. Respecte a l'estadi II en un assaig clínic randomitzat amb 318 pacients la SG a 7 anys va ser del 64% en pacients ocluits vs 75% en no ocluits ($p= 0.05$) i de 59% en pacients perforats vs 73% en no perforats ($p=0.08$)⁽²⁹⁾

Altres estudis indiquen que el pitjor pronòstic en els tumors perforats es deu a què els pacients que debuten amb perforació presenten un estadi i una T més avançada (predomini de T4).⁽³⁰⁾

1.5.6 GRAU HISTOLÒGIC

En referència a la histologia, la majoria de tumors colorectals són adenocarcinomes. Els tumors pobrament diferenciats i les variants mucinoses i en anell de segell conformen un subgrup de mal pronòstic.⁽³¹⁾

1.5.7 CEA

El nivell de CEA s'utilitza com el marcador tumoral més específic de càncer colorectal. El nivell de CEA preoperatori per sobre del límit de normalitat (>5) s'ha considerat factor de mal pronòstic amb augment de tasses de recaiguda en estudis retrospectius.⁽³²⁾

En un estudi amb 1.260 pacients intervinguts de càncer de còlon es realitzava la determinació de CEA preoperatori i en el seguiment post quirúrgic cada 3 mesos els 2 primers anys i posteriorment cada 6 mesos. Es va evidenciar una disminució de la supervivència lliure de malaltia a 5 anys en els pacients que presentaven un CEA preoperatori elevat $p < 0,0001$ i el seguiment amb CEA postoperatori va ser més efectiu per detectar recaigudes en els pacients que presentaven un CEA elevat previ a la cirurgia.⁽³³⁾

Cal tenir en compte que el nivell de CEA és inespecífic i que es pot veure augmentat per altres causes diferents al càncer, principalment en pacients fumadors en què el CEA es considera normal fins a 10.⁽³⁴⁾

1.5.8 GÈNERE

Diversos estudis indiquen que el gènere femení és un factor independent de bon pronòstic, però es tracten de resultats inconsistents.

En un anàlisi agrupat de 33.345 pacients de la base de dades ACCENT es va objectivar una tendència a pitjor pronòstic en els homes en relació al temps de recaiguda (HR 1.05; IC 95% 1.01-1.09), aquest pitjor pronòstic era superior en pacients >65 anys. El gènere no va demostrar ser un factor predictiu de resposta al tractament.⁽³⁵⁾

Un altre estudi amb població alemanya a partir d'una base de dades de 164.996 pacients amb CRC des de 1997 a 2006 va donar resultats de millor supervivència en dones respecte a homes (supervivència a 5 anys ajustada per edat 64.5% en dones i 61.9% en homes, $p < 0.0001$).⁽³⁶⁾

Es plantegen diverses hipòtesis que el millor pronòstic en el sexe femení pugui ser degut a un component hormonal o genètic. Aquesta millora en supervivència en les dones també pot ser conseqüència de la major esperança de vida en dones que en homes.

Tot i això aquestes diferències mínimes i la similar resposta als tractaments adjuvants d'ambdós sexes fan que en la pràctica clínica habitual el gènere no es consideri un factor de risc ni un factor predictiu cara de decidir el tractament oncològic.

1.5.9 LATERALITAT

En anàlisi post hoc d'estudis prospectius fase III en pacient metastàtics s'ha evidenciat que els pacients amb càncer de còlon dret tenen pitjor pronòstic que aquells amb càncer de còlon esquerre, i la lateralitat es considera factor predictiu de resposta a antiVEGF vs Anti EGFR⁽³⁷⁾. El còlon dret (còlon ascendent i transvers) és diferent al còlon esquerre (còlon descendent i recte) degut a diferències en el seu origen embrionari. També s'ha observat un percentatge diferent de mutacions segons el costat, sent més freqüent la mutació BRAF en el càncer de còlon dret, mutació que confereix un pitjor pronòstic.

En el càncer localitzat el pronòstic segons la lateralitat és més controvertit. Alguns estudis han demostrat pitjor supervivència en càncer de còlon dret vs esquerre. En un estudi retrospectiu amb 77.978 pacients intervinguts de càncer de còlon de la base de dades del Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) del 1998 al 2003 ajustant per altres factors pronòstics, el càncer de còlon dret s'associa amb un augment del risc de mortalitat en un 5% comparat amb el càncer de còlon esquerre (HR 1.04; 95% IC 1.02 – 1.07).⁽³⁸⁾

No obstant altres estudis han obtingut resultats inversos:

En un estudi amb 53.801 pacients beneficiaris de Medicare intervinguts de càncer de còlon estadi I, II i III des de l'any 1992 al 2005, un 67% de pacients es van diagnosticar de càncer de còlon dret. Els pacients diagnosticats de càncer de còlon dret tenien una mitjana d'edat superior que els diagnòstics de càncer

còlon esquerre, amb predomini de dones i es diagnosticaven en un estadi més avançat i amb un major grau histològic. En el total del grup no es van observar diferències en supervivència global entre càncer de còlon dret i esquerre HR 1.01 (IC 95% 0.98 -1.04) p 0.6. No obstant al fer l'anàlisi per estadis, en l'estadi II el càncer de còlon dret presentava una menor mortalitat que l'esquerra HR 0.92 (IC 95% 0.87 – 0.97) p 0.001. En canvi en l'estadi III la mortalitat era major en el càncer de còlon dret HR 1.12 (IC 95% 1.06-1.18) p <0.01.⁽³⁹⁾

En un estudi basat en les bases de dades de càncer de còlon estadi I, II i III del SEER des de 2004 al 2012 amb 91416 pacients intervinguts de càncer de còlon localitzat, en l'estadi I II el pronòstic va ser millor en càncer de còlon dret respecte a l'esquerra: a l'estadi I HR 0.89 (IC 95% 0.84 -0.94) i a l'estadi II HR 0.85 (IC 95% 0.81-0.89).⁽⁴⁰⁾

Aquests estudis amb grans bases de dades demostren que el pronòstic del càncer còlon dret i esquerre en la població general amb càncer de còlon és diferent segons l'estadi tumoral.

A nivell de pràctica clínica assistencial, en el càncer de còlon localitzat la lateralitat no suposa un factor pronòstic o predictiu per decidir el tractament oncològic.

1.6 MISMATCH REPAIR SYSTEM

Sistema de reparació d'errors d'aparellament de l'ADN

1.6.1 BASES MOLECULARS del MMR system

La inestabilitat de microsatèl·lits (MSI) ha estat avaluada com a un possible biomarcador molecular en el càncer de còlon.

Els microsatèl·lits són seqüències repetitives d' 1 a 6 bases d'ADN que són propenses a acumular mutacions, les més freqüents són els defectes en l'aparellament de bases de l'ADN.⁽⁴¹⁾⁽⁸⁾

El MMR System és el sistema que corregeix els errors en l'aparellament de bases de l'ADN.

Les principals proteïnes del MMR són MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2 les quals actuen com a heterodímers.

Quan es detecta un error en l'aparellament de bases d'ADN (inestabilitat de microsatèl·lits) s'activa el sistema MMR en 3 passos principals:

1. MSH2 s'aparella amb MSH6 (formant el complex MutSalpha) o s'aparella amb MSH3 (formant el complex MutS beta).
2. MLH1 s'aparella amb PMS2 (complex MutL alpha) o amb PMS1 (complex MutLbeta) o amb MLH3 (complex MutL lambda).
3. Es realitza l'excisió, resíntesi i unió que realitza l'ADN polimerasa delta i l'ADN ligasa.

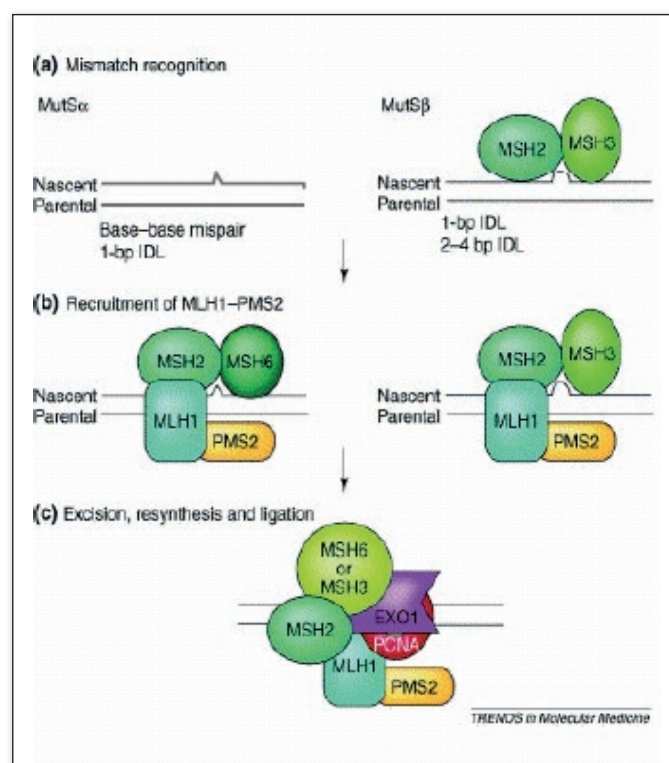


Figura 6. Reparació d'errors d'aparellament de bases pel MMR system.⁽⁴²⁾

La deficiència del sistema de reparació dels aparellaments del ADN o "deficient Mismatch Repair system" (dMMR) suposa la impossibilitat de reparar els errors de d'aparellament de l'ADN que comporta una acumulació de mutacions en regions codificants i no codificants de l'ADN que comporta la denominada inestabilitat de microsatèl·lits (MSI).

Les insercions o delecions de microsatèl·lits localitzats a regions codificants de l'ADN generen mutacions que porten a proteïnes truncades.

L'acumulació de mutacions en els càncer MSI suposa una alta producció d'antígens que comporta un fenotip immunogen.⁽⁴³⁾

El MMR system és també necessari per l'apoptosi cel·lular, per tant el dMMR és incapaç d'eliminar cèl·lules danyades portant a un augment de mutacions i aparició de cèl·lules cancerígenes.⁽⁴⁴⁾

1.6.2 ETIOLOGIA DEL dMMR o MSI

La incidència de dMMR/MSI en el CRC és d'un 15 a 20%.

El CRC dMMR o MSI en un 2 a 4% es deu a mutacions en línia germinal que és l'anomenat Sd Lynch causat per una mutació autosòmica dominant en els gens del MMR system, principalment MLH1 i MSH2 i amb menys freqüència per mutacions MSH6 i PMS2⁽⁴⁵⁾ i la resta es deuen a mutacions esporàdiques (un 95% per inactivació per hipermetilació de MLH1) anomenada "CpG islands methylator phenotype" (CIMP) associada a la mutació de BRAF V600⁽⁴⁶⁾. BRAF és un oncogen de la via MAPK que promou la tumorogènesi. La mutació BRAF V600 s'identifica en un 10% de CRC sent una mutació que confereix mal pronòstic⁽⁴⁷⁾. En un metanàlisi recent la incidència de mutacions BRAF en pacients amb CRC dMMR o MSI esporàdic s'ha observat fins en un 63%, en canvi aquesta mutació és pràcticament inexistent en el Sd. Lynch (<1%) pel què la mutació de BRAF és un criteri que exclou el diagnòstic de Sd.Lynch.⁽⁴⁸⁾

La sospita clínica de síndrome de Lynch a nivell de la pràctica clínica assistencial es planteja quan es compleixen els criteris d'Amsterdam II o algun criteri de Bethesda revisats.⁽⁴⁹⁾

CRITERIS AMSTERDAM II:

- 3 o més familiars directes afectes de CRC o tumors correlacionats (endometri, vies biliars, SNC, via urinària, intestí prim, estómac, ovari, hepatobiliar, o tumor sebaci cutani).
- 2 o més generacions afectades.
- Al menys un diagnosticat <50 anys.
- Cal descartar la Poliposis Atenuada Familiar (PAF).

CRITERIS BETHESDA REVISATS:

- CRC en un pacient <50 anys.
- CRC sincrònic o metacrònic o un altre tumor associat a CRC hereditari a qualsevol edat.
- CRC dMMR o MSI en <60 anys.
- CRC diagnosticat en 1 o més familiars de 1r grau amb un tumor associat al CRC hereditari, un d'ells diagnosticat <50 anys.
- Individu diagnosticat de CRC amb 2 o més familiars de 1r o 2n grau amb un tumor associat a CRC hereditari, independentment de l'edat.

En els últims anys s'ha proposat el cribratge universal de les proteïnes del MMR system (MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2) perquè augmenten la sensibilitat en la detecció de Sd. Lynch respecte als criteris clínics d'Amsterdam

i Bethesda. Diferents guies recomanen la determinació de les proteïnes del MMR system o la determinació de la inestabilitat de microsatèl·lits en tots els pacients diagnosticats de CRC menors de 70 anys, per poder diagnosticar el màxim de pacients amb Sd. Lynch, ja que el diagnòstic de Sd. Lynch té implicacions en el seguiment i tractament d'aquests pacients i les seves famílies que redueixen la morbiditat i la mortalitat considerant-se cost-efectiu el cribratge universal.⁽⁵⁰⁾⁽⁵¹⁾⁽⁵²⁾

1.6.3 DETERMINACIÓ de les proteïnes de MMR o MSI

La determinació de MSI es pot realitzar per amplificació PCR de les repeticions de microsatèl·lits. MSI es detecta comparant la longitud de les repeticions de nucleòtids en el teixit tumoral respecte al teixit sa. El mètode diagnòstic estàndard utilitza la determinació de 5 microsatèl·lits: 2 repeticions de mononucleòtids BAT26 i BAT 25 i 3 repeticions de dinucleòtids: D2S123, D5S346, D17S250.⁽⁵³⁾

Es defineixen 3 grups:

- >30-40% de microsatèl·lits inestables: "MSI – high".
- <30-40% de microsatèl·lits inestables: "MSI-low".
- Sense inestabilitat: Microsatèl·lit estable.

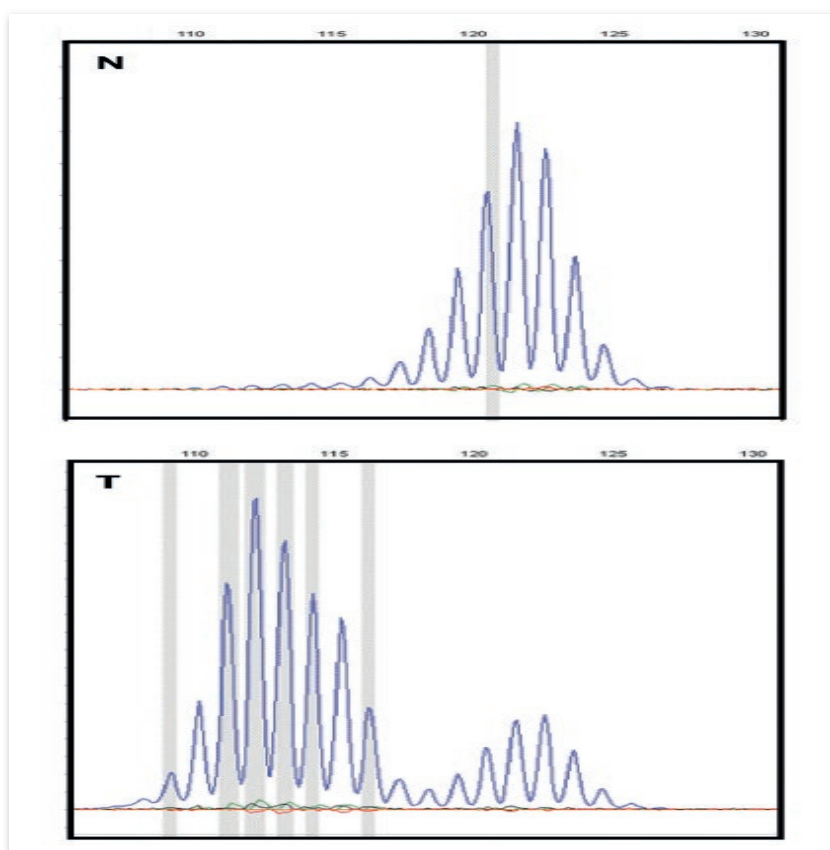


Figura 7. PCR en càncer colon MSI. Amplificació del locus BAT25 de la mucosa de colon normal (N) i de teixit amb càncer colorectal (T).⁽⁴³⁾

Una altra opció és la determinació de les proteïnes del "MMR System": MLH1, MSH2, MSH6 i PMS2 es realitza mitjançant tècniques d'immunohistoquímica amb anticossos contra cadascuna de les proteïnes. Si una de les proteïnes presenta pèrdua d'expressió es considera dMMR i es pot determinar el gen inactivat (MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2).⁽⁵⁴⁾

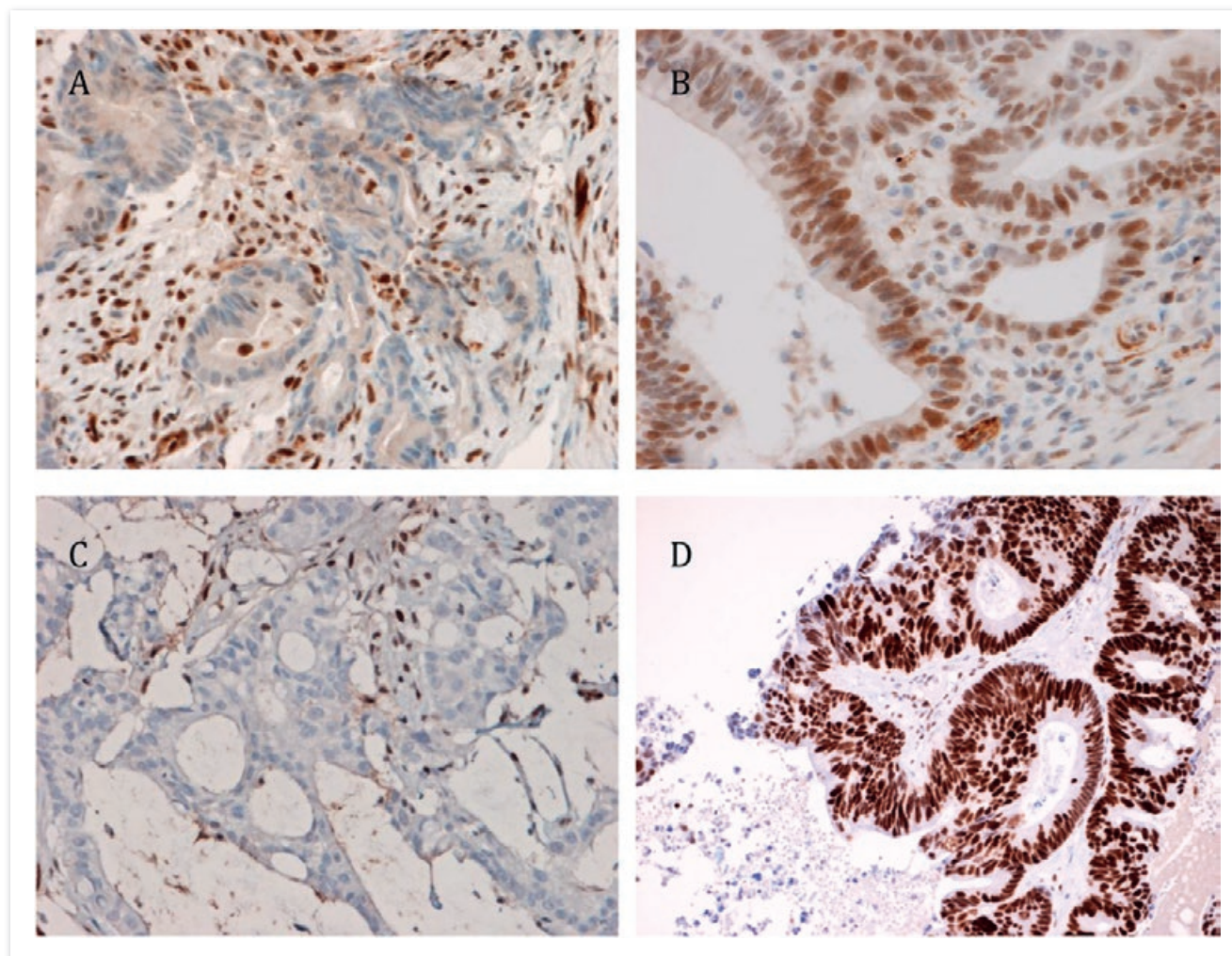


Figura 8. IHC per la determinació proteïnes MMR.⁽⁴³⁾

A) Pèrdua MLH1 - B) MLH1 proficient cancer - C) Pèrdua MSH2 - D) MSH2 proficient cancer

Taula 3. Interpretació dels resultats de IHC en la determinació de les proteïnes del MMR.⁽⁴³⁾

PROTEINA				INTERPRETACIÓ	GEN INACTIVAT
MLH1	MSH2	MSH6	PMS2		
+	+	+	+	Proficient MMR	NO
+	-	-	+	Deficient MMR	MSH2
+	+	-	+	Deficient MMR	MSH6
+	+	+	-	Deficient MMR	PMS2
-	+	+	-	Deficient MMR	MLH1

1.6.4 CARACTERÍSTIQUES DEL CÀNCER DE CÒLON dMMR o MSI

El càncer de còlon dMMR/MSI té unes característiques clinicopatològiques determinades.

Diversos estudis i metanàlisis indiquen que el dMMR / MSI s'associa a un millor pronòstic amb millor SG i SLR respecte els tumors pMMR/ MSS i tenen menys tendència a disseminar via limfàtica i via sanguínia, sent més freqüents en estadis localitzats: estadi II en un 20%, estadi III (12%) i estadi IV (4%).⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾

Els tumors dMMR/MSI tenen unes característiques diferents als tumors pMMR/MSS són més freqüents al còlon dret, amb grau histològic alt i diferenciació mucinosa, predomina la infiltració per limfòcits peritumorals, són més freqüents en dones i en relació a l'edat presenten una distribució en U: els MSI esporàdics són més freqüents en >70 anys i els MSI familiars o per Sd. Lynch són més freqüents en <50 anys.⁽⁵⁷⁾

El paper predictiu del dMMR/MSI és controvertit, diversos estudis in vitro i in vivo apunten a la no resposta a la quimioteràpia basada en 5FU en monoteràpia ⁽⁸⁾. El paper pronòstic i predictiu de resposta va ser analitzat en un estudi amb 457 pacients amb CC ressecat estadi II i III, es va objectivar millor supervivència dels pacients dMMR respecte dels pMMR i el no benefici de la quimioteràpia adjuvant basada en 5FU en monoteràpia ni en l'estadi II ni en el III en els pacients dMMR ⁽⁵⁸⁾ aquests resultats es van corroborar en un metanàlisi basat en 7 estudis amb 3.690 pacients.⁽⁵⁹⁾

Pel què fa a les combinacions amb Oxaliplatí, en línies cel·lulars s'ha vist que la sensibilitat a Oxaliplatí és independent del sistema MMR ⁽⁶⁰⁾. Anàlisis retrospectius de càncer còlon estadi III han objectivat benefici del tractament amb FOLFOX en pacients dMMR ⁽⁶¹⁾, però disposem de poques dades d'anàlisis prospectius ⁽⁶²⁾⁽⁶³⁾. En un estudi post hoc de l'estudi MOSAIC es van avaluar el sistema MMR en 1.008 pacients dels 2.240 pacients de l'estudi i malgrat el baix número de pacients dMMR (n=95) es va objectivar benefici del tractament amb FOLFOX en pacients dMMR.⁽⁶⁴⁾

1.7 TRACTAMENT CÀNCER CÒLON ESTADI II

El tractament estàndard del càncer de còlon localitzat o localment avançat és la cirurgia d'entrada que consisteix en colectomia de la zona on es troba localitzat el tumor i limfadenectomia dels ganglis regionals.

Un terç dels pacients amb CC es diagnostiquen en estadi II (pT3-T4N0M0).⁽⁶⁵⁾

El tractament amb quimioteràpia adjuvant ha demostrat un clar benefici en l'estadi III, però té un paper controvertit en l'estadi II ⁽⁶⁶⁾, no obstant fins a un 25% de pacients diagnosticats en l'estadi II presentaran recaiguda de la seva malaltia pel què és important identificar els pacients en estadi II d'alt risc que es poden beneficiar del tractament de quimioteràpia adjuvant.

Diversos estudis han valorat l'impacte de la quimioteràpia adjuvant en el càncer de còlon estadi II:

L'estudi IMPACT B2 (International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials) és un metanàlisi que va estudiar 1.016 pacients amb càncer de còlon estadi II ressecat provinents de 5 assajos clínics en què es randomitzaven a observació vs quimioteràpia adjuvant 5FU-LV. El grup que va rebre quimioteràpia va demostrar un benefici no significatiu a 5 anys en supervivència lliure de progressió 76% vs 73% i la supervivència global a 5 anys va ser similar als 2 grups (82% vs 80%; p 0.57).⁽⁶⁷⁾

"L'anàlisi Intergroup" va incloure 3.302 pacients amb estadi II i III de càncer de còlon provinents de 7 assajos clínics randomitzats que van ser tractats amb observació vs 5FU -LV adjuvant. El subgrup d'estadi II que va rebre quimioteràpia va demostrar un benefici significatiu d'un 4% en supervivència lliure de malaltia (76% vs 72%; p 0.049), però no va demostrar diferències significatives en supervivència global (81% vs 76%; p =0.113).⁽⁶⁸⁾

L'estudi QUASAR es tracta d'un estudi multicèntric on es van incloure 3.293 pacients el 91% dels quals eren pacients amb CC estadi II ressecat i fins a un 29% es tractava de càncer rectal. i es van randomitzar a tractament amb quimioteràpia basada en 5-FU respecte observació. Amb una mediana de seguiment

de 5,5 anys es va detectar una reducció del 22% del risc de recurrència (p 0.001) i un modest benefici de la supervivència global en els pacients tractats amb quimioteràpia (HR 0.82. IC 95% 0.7 – 0.95; p 0.008) amb un benefici en supervivència a 5 anys del 3.6% en el grup tractat amb quimioteràpia ⁽⁶⁹⁾. Tot i ser un estudi positiu de benefici de quimioteràpia en CRC estadi II es tracta d'un estudi amb percentatge elevat (64%) de pacients amb limfadenectomia insuficient i un 29% de pacients amb càncer rectal.

Una revisió Cochrane publicada l'any 2008 va avaluar el benefici de quimioteràpia adjuvant basada en 5-FU en els pacients intervinguts de càncer de còlon estadi II. La revisió no va demostrar diferències en supervivència global entre el tractament o no de quimioteràpia adjuvant HR 0.96 (IC 95% 0.88 – 1.05), els resultats sí que van ser significatius pel que fa a supervivència lliure de malaltia HR 0.83 (IC 95% 0.7–0.92).⁽⁷⁰⁾

En un metanàlisi recent de 12 estudis randomitzats des de l'any 1998 fins al 2010 que comparaven cirurgia sola vs cirurgia i quimioteràpia adjuvant sí que va demostrar un benefici del tractament de quimioteràpia adjuvant en l'estadi II en SG a 5 anys HR 0.81 (IC95% 0.71 – 0.91) i en SLP a 5 anys HR 0.86 (IC 95% 0.75 – 0.98).⁽⁷¹⁾

La quimioteràpia en l'estadi II i pacients ancians és encara més controvertida. En un estudi recent es van analitzar de forma retrospectiva 24.000 pacients majors de 65 anys beneficiaris de Medicare tractats amb càncer de colon E.II. L'estudi no va demostrar benefici de la quimioteràpia adjuvant en l'estadi II de baix risc (HR 1.02; IC95% 0.84 – 1.25) ni en l'estadi II amb factors de risc (HR 1.03; IC 95% 0.94 – 1.13) en població >65 anys.⁽⁷²⁾

El tipus de quimioteràpia adjuvant en l'estadi II també és controvertida. L'estudi MOSAIC, un estudi fase III aleatoritzat dissenyat per avaluar l'eficàcia i la seguretat d'afegir Oxaliplatí a 5FU / LV en adjuvència en càncer de còlon estadi II i III va demostrar un benefici en supervivència global als 6 anys de 78,5% Folfox vs 76% De Gramont (HR 0.84 IC 95% 0.71 -1; p=0.046). Un anàlisi post hoc d'aquest estudi va evidenciar que en el subgrup E. II no s'observava benefici d'afegir Oxaliplatí en supervivència global a 6 anys: 86.99% FOLFOX vs 86.8% 5FU/LV (HR 1; IC 95% 0.7-1.41; p = 0.986). En un anàlisi de seguiment exploratori tampoc es van observar benefici d'afegir Oxaliplatí en supervivència global a 6 anys en l'estadi d'II d'alt risc 85% Folfox vs 83% 5FU/LV (HR 0.91; IC 95% 0.61-1.36; p 0.648).⁽⁷³⁾⁽⁷⁴⁾

L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) va realitzar un metanàlisi amb 12 estudis randomitzats que avaluaven la cirurgia sola respecte cirurgia i quimioteràpia en l'estadi II de càncer de còlon. La revisió de la literatura no va demostrar un benefici estadísticament significatiu en supervivència global del tractament amb quimioteràpia adjuvant en l'estadi II de manera que les guies ASCO no recomanen el tractament adjuvant de rutina en l'estadi II. Valoren considerar-lo únicament en els pacients que presentin algun factor clinicopatològic de risc: T4, debut amb perforació, histologia pobrament diferenciada i limfadenectomia insuficient.⁽⁷⁵⁾

Les guies de l'European Society of Medical Oncology (ESMO) no recomanen el tractament amb quimioteràpia adjuvant en l'estadi II de baix risc (sense factors de risc) i recomanen valorar el tractament amb quimioteràpia adjuvant basada en 5FU +/- Oxaliplatí en l'estadi II d'alt risc que defineixen per la presència de com a mínim un factor de risc: <12 ganglis, tumor pobrament diferenciat, invasió vascular, limfàtica o perineural, T4, debut amb oclusió o perforació intestinal.⁽⁷⁶⁾

La classificació actual de l'estadi II d'alt risc és inadequada degut a què alguns pacients considerats d'alt risc presenten bon pronòstic i no hi ha dades que la presència de factors de risc sigui un factor predictiu de resposta a quimioteràpia adjuvant.

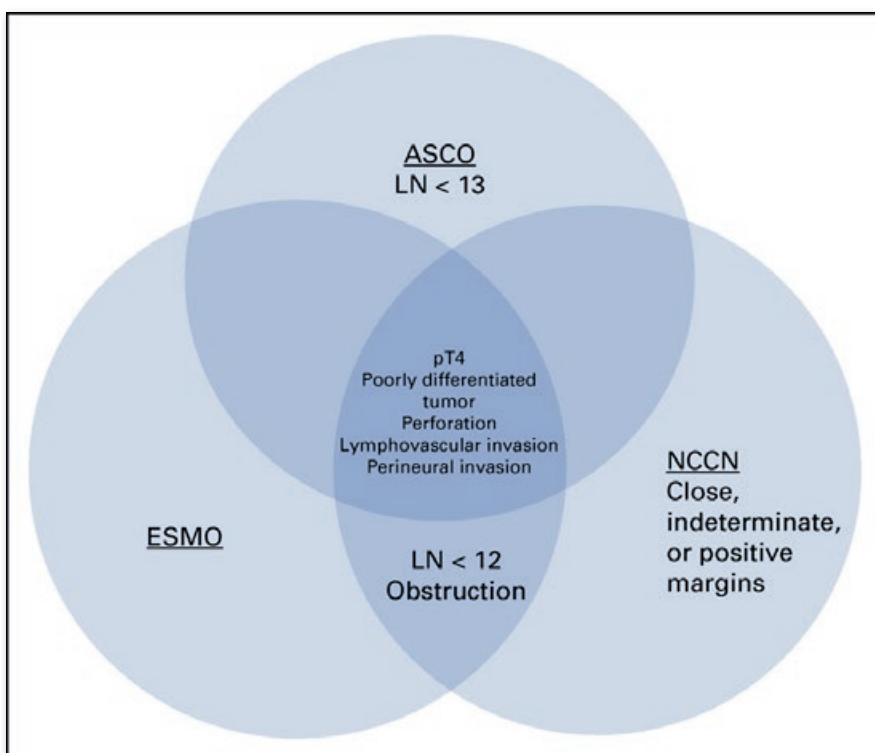


Figura 9. Factors de mal pronòstic en càncer de còlon estadi II per considerar tractament amb quimioteràpia adjuvant segons ASCO (American Society of Clinical Oncology), NCCN (National Comprehensive Cancer Network) i ESMO (European Society of Medical Oncology),⁽⁷⁷⁾



HIPÒTESIS I OBJECTIUS

2. HIPÒTESIS I OBJECTIUS

2.1 HIPÒTESIS

1. Es consideren de baix risc i no es beneficien de quimioteràpia adjuvant els pacients diagnosticats de càncer de còlon estadi II que presentin dMMR/MSI malgrat la presència de factors clinicopatològics de mal pronòstic.
2. El càncer de còlon estadi II es classifica com alt risc per la presència de com a mínim un factor de mal pronòstic: T4, alt grau histològic, invasió vascular, perineural o angiolimfàtica, limfadenectomia insuficient, debut amb oclusió o perforació intestinal. Hi ha altres factors no consensuats (localització tumoral, edat, gènere, nivells de CEA) que tenen un impacte en la supervivència d'aquests pacients.
3. No tots els factors de mal pronòstic impacten igual en supervivència, hi ha factors que tenen un major impacte negatiu en supervivència i podrien comportar un major benefici de quimioteràpia adjuvant.

2.2 OBJECTIUS

2.2.1 OBJECTIU PRINCIPAL

1. Determinar el paper pronòstic del MMR system per establir la necessitat de determinar aquest biomarcador molecular previ a la indicació de tractament adjuvant en el càncer de còlon estadi II.

2.2.2 OBJECTIUS SECUNDARIS

1. Avaluar l'impacte en supervivència de cadascun dels factors considerats de mal pronòstic en el càncer de còlon estadi II: T4, alt grau histològic, limfadenectomia insuficient, debut amb oclusió o perforació intestinal, invasió perineural, vascular o angiolimfàtica.
2. Anàlisi exploratori d'altres possibles factors pronòstics en el càncer de còlon localitzat: edat, gènere, localització tumoral, nivells de CEA.
3. Avaluar la indicació de quimioteràpia en l'estadi II i el tipus de quimioteràpia (5 FU en monoteràpia vs combinacions amb Oxaliplatí) i l'impacte en supervivència del tractament segons els factors pronòstic i segons el tipus de quimioteràpia.



METODOLOGIA

3. METODOLOGIA

3.1 DISSENY

S'ha realitzat un estudi observacional i prospectiu (estudi cohorts) unicèntric amb recollida retrospectiva de les dades a partir de la història clínica informatitzada en el que s'han inclòs tots els pacients intervinguts d'adenocarcinoma de còlon estadi II (pT3-T4N0M0) a l'Hospital de Mataró des de Gener del 2002 fins a Desembre de 2015 que posteriorment han estat valorats i seguits pel servei d'Oncologia Mèdica del mateix centre.

L'estudi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica (CEIC) del Consorci Sanitari del Maresme.

3.2 POBLACIÓ D'ESTUDI

Persones amb diagnòstic de càncer de còlon estadi II.

3.3 MOSTRA ESTUDI

Eren candidats a participar en aquest estudi totes les persones que complien amb tots i cada un dels criteris d'inclusió i que no complien cap dels criteris d'exclusió que s'exposen a continuació:

Criteris d'inclusió

- Pacient intervingut a l'Hospital de Mataró d'adenocarcinoma de còlon estadi II (T3-T4N0M0).
- Seguiment posterior per servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital de Mataró.

Criteris d'exclusió

- Pacients diagnosticats de càncer de recte (fins a 15 cm de marge anal).
- Pacients intervinguts de càncer de còlon estadis I, III o IV.
- Pacients amb cirurgia R1 (marges positius) o R2.
- Pacients èxits els 3 mesos posteriors a cirurgia.
- Pacients que no han fet seguiment posterior pel servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital de Mataró o han perdut el seguiment.

3.4 MOSTREIG I RECLUTAMENT

Els pacients s'han identificat a través de les bases de dades de les primeres visites d'Oncologia Mèdica des de Gener del 2002 a Desembre 2015 de l'Hospital de Mataró amb la codificació diagnòstica de càncer de còlon.

Tots els pacients han fet seguiment posterior pel servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital de Mataró amb el seguiment segons pràctica clínica habitual segons les guies clíniques / protocol de l'hospital: controls cada 3-4 mesos els 2 primers anys amb analítica amb CEA i exploració física a cada seguiment i prova d'imatge (TAC Toracoabdominopèlvic) anual. Controls cada 6 mesos des del 3r al 5è any amb analítica amb CEA i exploració física a cada visita i prova imatge (TAC toracoabdominopèlvic) anual. A partir del 5è any valorar

seguiment anual amb analítica amb CEA, exploració física i prova imatge vs opció d'alta.

Control amb fibrocolonoscòpia (FCN) als 6 mesos de la cirurgia (si la FCN diagnòstica va ser incompleta) vs als 12 mesos post cirurgia (si la FCN diagnòstica va ser completa) posteriorment control cada 3 anys amb FCN (segons troballes).

3.5 PRINCIPALS FACTORS D'ESTUDI

Factors de mal pronòstic segons les guies clíniques actuals: T4, debut amb oclusió o perforació tumoral, alt grau histològic, limfadenectomia insuficient (<12 ganglis ressecats), invasió perineural, vascular o angiolimfàtica.⁽⁷⁵⁾⁽⁷⁶⁾

MMR: Els pacients amb CC estadi II que presentaven com a mínim 1 factor de mal pronòstic segons les guies clíniques actuals s'han classificat com estadi II d'alt risc i s'han analitzat de forma prospectiva les proteïnes del MMR system al bloc de parafina de la mostra tumoral arxivada al servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital de Mataró. La determinació de les proteïnes del MMR s'ha realitzat per mètode d'immunohistoquímica amb anticossos comercialitzat contra les principals proteïnes del MMR (MLH1, MSH2 i MSH6).

Per a la realització de la immunotinció es van realitzar seccions de 4 micres a cada un dels blocs de parafina que contenien teixit tumoral (adenocarcinoma infiltrant) i mucosa de còlon normal, sobre portaobjectes adherents amb càrrega positiva.

El desparafinat, rehidratació i recuperació de l'epítom es va realitzar amb Dako PT Link.

Es sistema de visualització va ser EnVision FLEX, High Ph (Link).

Es van utilitzar anticossos anti:

- MLH1 (Flex monoclonal Mouse Anti-Human MutL Protein Homolog 1, Clone ES05 Ready-to-Use, (Link) Clona ES05, Isotipo IgG1 Kappa.
- MSH2 (Flex monoclonal Mouse Anti-Human MutS Protein Homolog 2, Clone FE11 Ready-to-Use, (Link) Clona FE11, Isotipo IgG1 Kappa.
- MSH6 (Flex monoclonal Rabbit Anti-Human MutS Protein Homolog 6, Clone EP49 Ready-to-Use, (Link) Clona EP49, Isotipo IgG de conill.

Es va utilitzar com a control intern positiu d'expressió proteica la positivitat nuclear en el teixit epitelial present en cada secció avaluada (cèl·lules epitelials de la mucosa colònia normal), cèl·lules estromals i limfòcits.

L'expressió de les proteïnes va ser analitzada per un patòleg especialista en càncer gastrointestinal considerant positiu quan >10% de les cèl·lules tumorals eren positives i negatiu quan la tinció positiva era <10%.

Els tumors van ser classificats com a pMMR si totes les proteïnes estaven expressades i com a dMMR si alguna de les 3 proteïnes analitzades no estava expressada.

Els pacients amb el diagnòstic de dMMR es va realitzar les determinacions moleculars de les mutacions de KRAS, NRAS i BRAF amb el kit "Idilla KRAS Mutation Test" i "Idilla NRAS-BRAF Mutation Test" a l'Hospital Vall d'Hebron. Aquests tests permeten la detecció quantitativa de mutacions als codons 12, 13, 58, 59, 61, 117 i 146 del gen KRAS i del gen NRAS i la mutació del codó 600 del gen BRAF en mostres d'ADN genòmic amb una sensibilitat de detecció de fins a un 5% d'al·lels mutats a la mostra analitzada.

- Tractament de quimioteràpia: Tipus de quimioteràpia, duració del tractament.

3.6 PRINCIPALS MESURES DEL RESULTAT

- Supervivència global: Temps des del diagnòstic a la mort per qualsevol causa. Es va registrar la mortalitat, la data de mort i el motiu de la mort segons constava a l'informe de la història clínica.
- Supervivència lliure de recaiguda: Temps des del diagnòstic a la recaiguda. Es va registrar si hi havia recaiguda de malaltia, data de recaiguda, tipus de recaiguda (recaiguda local, M1 única, M1 múltiples en un sol òrgan o M1 en diferents òrgans), lloc de la recaiguda (pulmó, carcinomatosis peritoneal, M1 hepàtica, recaiguda adenopàtica, ovari, òssia o SNC).
- Supervivència càncer específica: Temps del diagnòstic a la mort per càncer.

3.7 TEMPS DE SEGUIMENT

Fins la mort, fins l'últim control o fins a 31 de gener de 2017.

3.8 ALTRES VARIABLES DE L'ESTUDI

Variables sociodemogràfiques (edat i sexe), característiques de la malaltia neoplàsica: data del diagnòstic, data de la cirurgia, tipus de cirurgia, cirurgia urgent vs programada, nivell de CEA pre i post cirurgia, tractament de quimioteràpia adjuvant, tipus de quimioteràpia adjuvant, temps a l'inici de quimioteràpia adjuvant, duració de la quimioteràpia adjuvant, estat mutacional de Ras a la progressió.

S'han recollit el compliment de criteris de Sd Lynch (criteris Amsterdam i Bethesda).

S'han recollit les variables de l'informe d'anatomia patològica: TNM segons 6a edició American Joint Committee on Cancer (AJCC), grau histològic, presència invasió angiolímfàtica, invasió venosa i invasió perineural, número de ganglis extrets, resposta limfocítica peritumoral, presència i percentatge de tumor mucinos, presència de tumor primari múltiple.

S'ha recollit el tipus de quimioteràpia realitzat (5FU +/- Oxaliplatí) i l'any en què es realitza, per valorar l'impacte en la pràctica clínica de les publicacions dels estudis més rellevants en adjuvència de càncer de còlon.

3.9 FONT D'INFORMACIÓ

Història clínica, laboratori, informes d'Anatomia Patològica. A través de la història clínica en paper arxivada al mateix hospital i de la documentació electrònica en el programa informàtic del mateix hospital s'han recollit variables clinicopatològiques

3.10 GESTIÓ I ANÀLISIS DE LES DADES

S'han recollit les variables de l'estudi en una base de dades programa ACCESS amb identitat codificada.

3.11 ANÀLISIS ESTADÍSTIC

Totes les dades van ser registrades en una base de dades electrònica per a la seva posterior depuració i anàlisi estadística. La descripció de les principals característiques de la mostra d'estudi s'ha realitzat amb mitjanes i desviacions estàndard per a les variables quantitatives i nombre de casos i percentatges per a les variables qualitatives.

S'ha realitzat una primera anàlisi bivariant en la que s'avaluava la relació entre la presència o no de cada un

dels diversos factors d'estudi i la mortalitat i/o la recaiguda. Les proporcions entre els dos grups d'estudi s'han comparat mitjançant el test de la Chi al quadrat o el test exacte de Fisher (en cas de tenir alguna freqüència esperada inferior a 5).

La supervivència global (SG) es defineix com el temps des del diagnòstic fins a la mort per qualsevol causa, la supervivència específica per càncer o càncer-específica (SCE) com al temps des del diagnòstic fins a la mort per càncer i la supervivència lliure de recaiguda (SLR) com el temps des del diagnòstic fins a la recaiguda de malaltia neoplàsica. Els pacients lliures de progressió o vius a la data de finalitzar l'estudi s'han considerat censures. S'han utilitzat taules Kaplan Meier i corbes de supervivència per analitzar la SG, SCE i SLR. S'ha analitzat l'associació de diferents factors amb la supervivència global, amb la supervivència càncer específica i amb la recaiguda, utilitzant el test de Log rank per comparar les corbes de supervivència entre les diferents categories de cada factor. Pels mateixos factors s'han realitzat regressions de Cox per calcular els riscos de mortalitat global, càncer específica i recaiguda. S'han realitzat regressions de Cox i corbes de supervivència tant per mortalitat com per recaiguda, ajustant per l'edat.

S'han realitzat anàlisis multivariades mitjançant Regressions de Cox, per valorar l'efecte independent de cadascun dels factors associats significatius en l'anàlisi bivariada per SG, SCE i SLR.

En tots els casos, les proves estadístiques han estat bilaterals i la significació s'ha establert en $p < 0.05$.



RESULTATS

4. RESULTATS

4.1 DIAGRAMA DE FLUX

Els pacients s'han identificat a través de les bases de dades de les primeres visites d'oncologia a l'Hospital de Mataró des de Gener del 2002 a Desembre 2015 amb la codificació diagnòstica de càncer de còlon.

S'han revisat un total de 895 pacients codificats com a càncer de còlon dels quals s'han exclòs 161 pacients (17.9%) diagnosticats d'estadi I, 350 pacients (39%) diagnosticats d'estadi III i 131 pacients (14.6%) diagnosticats d'estadi IV.

S'han identificat 266 pacients visitats a primera visita d'oncologia mèdica amb el diagnòstic d'estadi II. S'han exclòs 9 pacients que van deixar el seguiment posterior per oncologia i 5 pacients intervinguts a centres externs.

La n final de la mostra ha estat 252 pacients que complien els criteris d'inclusió a l'estudi.

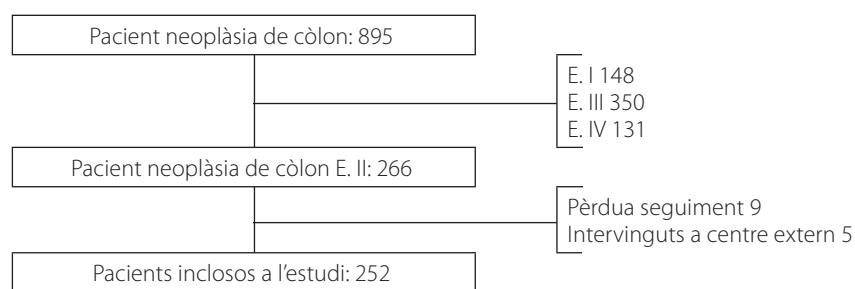


Figura 10. Diagrama flux pacients estudi.

4.2 RESULTATS DESCRIPTIUS

L'edat mitja al diagnòstic ha estat de 69.3anys (38 - 91 anys). 56% de pacients eren homes i 44% dones.

Respecte als factors de risc un 64% es van considerar d'alt risc al diagnòstic per presentar com a mínim un factor de mal pronòstic.

Respecte la incidència dels factors de mal pronòstic un 15% de pacients va debutar amb oclusió intestinal 7% va debutar amb perforació, 21% es van classificar com a T4, 17% presentaven histologia d'alt grau, 5% invasió venosa, 12% invasió perineural, 22% invasió angiolímfàtica, 25% un CEA >5 al diagnòstic i 9,9% <12 ganglis extirpats en la peça quirúrgica.

36% de pacients no presentaven cap factor de risc clàssic (pacients de baix risc), 36% 1 factor de risc, 17% 2 factors de risc, 6.3% 3 factors de risc, 1.9% 4 factors de risc i 1.1% 5 factors de risc.

En relació a la lateralitat un 59% de pacients van ser diagnosticats de càncer de còlon esquerre. Cal tenir en compte que el càncer de recte que seria considerat esquerre es va excloure de l'estudi.

17.9% de casos presentaven tumor mucinós a la peça quirúrgica en diferents percentatges, en 37% de peces quirúrgiques es descriu reacció limfocitària peritumoral, 4% van debutar amb tumor de colon múltiple (>1 tumor a còlon o recte de debut).

Dels 37 pacients que van debutar amb oclusió en un 37.8% es va col·locar una pròtesis colònica.

Un 10% de pacients del total de la mostra van requerir cirurgia urgent per oclusió o perforació.

Respecte al tipus de cirurgia: 38% de les cirurgies van ser hemicolectomies dretes, 30.6% sigmoidectomies, 16.3% hemicolectomia esquerra, 3.6% colectomia total o subtotal i 10% altres cirurgies.

Taula 4. Característiques de tota la població de l'estudi (n =252).

CARACTERÍSTIQUES		N	%
GÈNERE	HOME	141	56%
	DONA	111	44%
FACTORS DE RISC	ALT RISC	162	64%
	BAIX RISC	90	36%
DEBUT OCLUSIÓ	SÍ	37	15%
	NO	215	85%
DEBUT PERFORACIÓ	SÍ	17	7%
	NO	235	93%
T	T3	199	79%
	T4	53	21%
GRAU HISTOLÒGIC	ALT	44	17%
	BAIX	208	83%
INVASIÓ VENOSA	SÍ	13	5%
	NO	229	91%
	DESCONEGUDA	10	4%
INVASIÓ PERINEURAL	SÍ	30	12%
	NO	212	87%
	DESCONEGUDA	10	1%
INVASIÓ ANGIOLIMFÀTICA	SÍ	54	21%
	NO	188	75%
	DESCONEGUDA	10	4%
CEA DIAGNÒSTIC	>5	65	25.8%
	= o <5	187	69.9%
	DESCONEGUT	11	4.3%
LIMFADENECTOMIA	<12	25	10%
	= o >12	227	90%
LOCALITZACIÓ TUMOR	DRET	103	41%
	ESQUERRE	149	59%

Taula 5. Característiques dels pacients estadi II de baix risc vs alt risc.

CARACTERÍSTIQUES		BAIX RISC (n 90)	ALT RISC (n 162)
GÈNERE	HOME	53 (58.8%)	88 (53.6%)
	DONA	37 (41.2%)	74 (43.4%)
LOCALITZACIÓ TUMOR	DRET	34 (37.7%)	69 (42.6%)
	ESQUERRE	56 (62.3%)	93 (57.4%)
EDAT	>70 anys	45 (50%)	85 (52.4%)
	= o <70 anys	45 (50%)	77 (47.6%)

4.2.1 MMR system

Als pacients que presentaven com a mínim un factor de mal pronòstic (considerats com estadi II d'alt risc) es va realitzar, dins l'estudi de forma prospectiva, la determinació de les 3 proteïnes més rellevants del MMR system: MLH1, MSH2 i MSH6.

Un total de 162 pacients es van considerar estadi II d'alt risc i complien criteris per la determinació de les proteïnes del MMR system dins l'estudi.

21 pacients (12.9%) dels pacients analitzats van presentar com a mínim dèficit en una proteïna dels gens reparadors de l'ADN considerant-se dMMR.

Dels pacients dMMR: 19 pacients (90.4%) van presentar dèficit en l'expressió de la proteïna MLH1, 1 pacient (4.8%) en MSH2 i MSH6 i 1 pacient (4.8%) en MSH2.

Pel què fa a la determinació del Sd Lynch dels 21 pacients dMMR, 12 pacients no presentaven criteris familiars ni per edat (>70 anys al diagnòstic) per ser estudiats per descartar Sd. Lynch. 9 pacients complien els criteris clínics per descartar Sd. Lynch: dMMR i <70 anys al diagnòstic. D'aquests 9 pacients que complien criteris d'estudi, 3 no van poder ser estudiats degut a què van ser èxits (1 per malaltia i 2 per altres causes). 1 pacient no va ser estudiat perquè va rebutjar ser derivat a consell genètic.

Dels 5 pacients que es van derivar per estudi a consell genètic 4 van presentar hipermetilació en MLH1 descartant mutació en línia germinal i 1 pacient està pendent d'estudi en línia germinal en el moment de redactar el projecte.

L'edat mitjana dels pacients dMMR ha estat de 70.9 anys. Pel què fa a gènere hi ha 16 dones (76.1%) i 5 homes (23.9%). 3 pacients (14%) van debutar amb oclusió intestinal, 7 pacients (33.3%) es van classificar com a T4 de debut, 13 pacients (61.9%) presentaven un alt grau histològic, 2 pacients (9.5%) van debutar amb invasió venosa, 2 pacients (9.5%) amb invasió perineural, 9 pacients (42.8%) amb invasió angiolímfàtica i 2 pacients (9.5%) presentaven limfadenectomia insuficient (<12 ganglis extirpats).

12 pacients (57.1%) presentaven reacció limfocitària peritumoral, 10 pacients (47.6%) presentaven component mucinós a la histologia. 16 pacients (76%) van ser diagnosticats amb tumor còlon dret. 1 pacient (4.7%) presentava més d'un tumor primari colònic al diagnòstic. 7 pacients (33.3%) presentaven un CEA preoperatori >5 al diagnòstic i en tots es va normalitzar en el postoperatori.

9 pacients (42.8% dMMR) van rebre quimioteràpia (QT) adjuvant: el 66% segons esquema FOLFOX i el 34% 5FU en monoteràpia.

Dins l'estudi s'ha determinat de forma prospectiva les mutacions KRAS, NRAS i BRAF en els pacients dMMR.

8 pacients (38%) presenten mutació KRAS dels quals 6 pacients presenten mutació a l'exó 2 i 2 pacients a l'exó 4. No s'ha objectivat cap mutació a NRAS.

13 pacients (62%) s'han determinat com a KRAS i NRAS no mutat (wild type). En els pacients KRAS i NRAS wild type s'ha determinat la mutació de BRAF amb el resultat de 9 pacients (42% de dMMR) amb mutació a l'exó 15 del gen BRAF V600.

1 pacient (6% dels dMMR) va presentar recaiguda de malaltia, es tractava d'un pacient amb múltiples factors de risc: debut amb oclusió intestinal, grau histològic alt, tumor mucinós i CEA >5 al diagnòstic. Va ser tractat amb quimioteràpia adjuvant segons esquema FOLFOX amb 12 cicles. Va presentar recaiguda

als 25 mesos del diagnòstic en forma de M1 hepàtica única que va ser ressecada i posteriorment va presentar progressió de malaltia als 18 mesos amb M1 múltiples (hepàtiques, adenopaties i carcinomatosis peritoneals) sent èxitus als 3 mesos de la progressió de malaltia. Es tractava d'un pacient KRAS i NRAS wild type i BRAF mutat V600.

Taula 6. Característiques dels pacients CC E.II d'alt risc dMMR vs CC E.II alt risc pMMR.

CARACTERÍSTIQUES		ALT RISC dMMR (n=21)	ALT RISC pMMR (n =141)	p
GÈNERE	HOME	5 (23.8%)	83 (58.9%)	0.003
	DONA	16 (76.2%)	58 (41.1%)	
DEBUT OCLUSIÓ	SÍ	3 (14.3%)	33 (23.4%)	0.415
	NO	18 (85.7%)	108 (76.6%)	
DEBUT PERFORACIÓ	SÍ	0 (0%)	16 (11.4%)	0.229
	NO	21 (100%)	125 (88.6%)	
T	T3	14 (66.7%)	95 (67.4%)	0.948
	T4	7 (33.4%)	46 (32.6%)	
GRAU HISTOLÒGIC	ALT	13 (61.9%)	31 (22%)	<0.001
	BAIX	8 (38.1%)	110 (78%)	
INVASIÓ VENOSA	SÍ	2 (9.5%)	11 (7.8%)	0.678
	NO	18 (85.7%)	123 (87.2%)	
	DESCONEGUT	1 (4.8%)	7 (5%)	
INVASIÓ PERINEURAL	SÍ	2 (9.5%)	28 (19.8%)	0.368
	NO	18 (85.7%)	106 (75.2%)	
	DESCONEGUT	1 (4.8%)	7 (5%)	
INVASIÓ ANGIOLIMFÀTICA	SÍ	9 (42.9%)	45 (31.9%)	0.318
	NO	11 (52.3%)	89 (63.1%)	
	DESCONEGUT	1 (4.8%)	7 (5%)	
CEA DIAGNÒSTIC	= o <5	13 (61.9%)	91 (64.5%)	0.65
	>5	7 (33.3%)	41 (29.1%)	
	DESCONEGUT	1 (4.8%)	9 (6.4%)	
LIMFADENECTOMIA	<12	2 (9.5%)	23 (16.3%)	0.535
	= o >12	19 (90.5%)	118 (83.7%)	
LOCALITZACIÓ TUMOR	DRET	16 (76.2%)	53 (37.6%)	0.001
	ESQUERRE	5 (23.8%)	88 (62.4%)	
>1 TUMOR CÒLON	SÍ	1 (4.8%)	4 (2.8%)	0.115
	NO	20 (95.2%)	137 (97.2%)	
RECAIGUDA	SÍ	1 (4.8%)	34 (24.1%)	0.048
	NO	20 (95.2%)	107 (75.9%)	
QT ADJUVANT	SÍ	9 (42.8%)	65 (46.1%)	0.781
	NO	12 (57.2%)	76 (53.9%)	
EDAT MITJANA		70.9 anys	68.8 anys	0.353

4.2.2 QUIMIOTERÀPIA

El tractament amb quimioteràpia adjuvant (o postoperatòria) es considerava a nivell assistencial segons guies clíniques i pràctica clínica habitual en els pacients diagnosticats d'estadi II alt risc per la presència de, com a mínim, 1 factor de mal pronòstic: T4, debut amb perforació o oclusió intestinal, presència invasió venosa, limfàtica o perineural a la peça quirúrgica, alt grau tumoral o <12 ganglis a la peça quirúrgica.

162 pacients es van considerar d'alt risc dels quals van rebre quimioteràpia un total de 76 pacients (47% de l'estadi II d'alt risc). La mitjana de temps des de la cirurgia i l'inici de quimioteràpia adjuvant va ser de 42 dies (21 dies – 90 dies). La majoria de pacients van completar els 6 mesos de quimioteràpia adjuvant amb una mitjana de 5.6 mesos (1 mes – 6 mesos).

Respecte al tipus de quimioteràpia adjuvant el més freqüent va ser l'administració de quimioteràpia segons esquema FOLFOX (5FU + Oxaliplatí) en un 52% de pacients, un 32% de pacients van rebre tractament segons l'esquema MAYO (5FU / LV en bolus), un 15% segons l'esquema De Gramont (5FU / LV en infusió contínua) i un 2% van ser tractats amb Capecitabina (5Fu oral).

El 85% de pacients tractats amb quimioteràpia van completar els 6 mesos del tractament adjuvant.

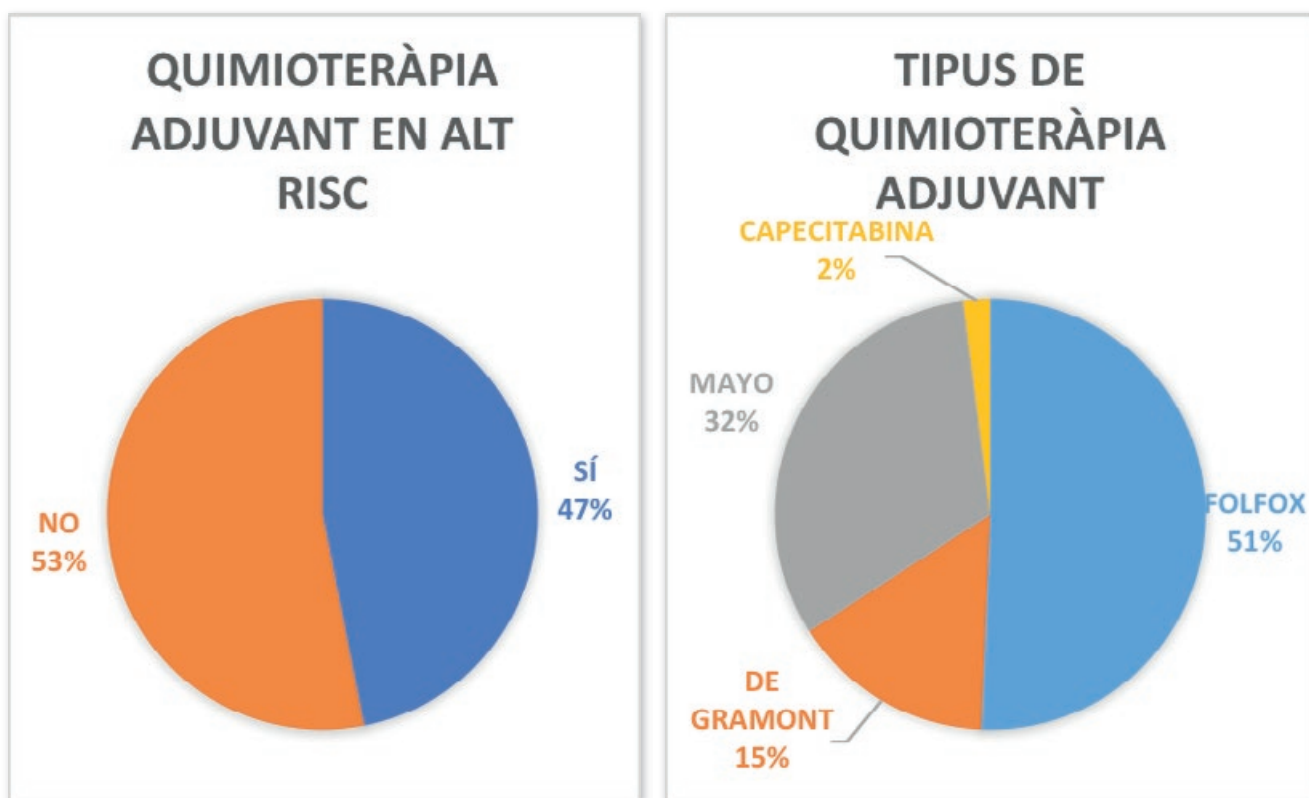


Figura 11. Tractament de quimioteràpia i tipus de quimioteràpia en els pacients estadi II d'alt risc.

86 pacients (53% de l'estadi II d'alt risc) no van rebre tractament amb quimioteràpia adjuvant, es van revisar les històries clíniques per conèixer la indicació de no rebre tractament quimioteràpic adjuvant: 44 pacients (51.1%) no van rebre tractament adjuvant per edat >80 anys i no considerat benefici del tractament adjuvant respecte al risc de toxicitats. 4 pacients (4.6%) no van ser tractats per complicacions post cirurgia que van demorar l'opció del tractament adjuvant, 2 pacients (2.3%) per diagnòstic concomitant d'un segon tumor primari que va precisar de tractament, 14 pacients (16,21%) per comorbiditats que contraindicaven

el tractament de quimioteràpia, 10 pacients (11.6%) només presentaven 1 factor de risc i es va valorar no benefici del tractament adjuvant, 12 pacients (13.9%) es va consensuar amb l'oncòleg i el pacients els beneficis/toxicitats de la quimioteràpia adjuvant decidint no tractar-se.

La mitjana d'edat dels pacients amb CC E. II alt risc que van rebre quimioteràpia va ser de 63.04 anys i la dels pacients d'alt risc que no van rebre quimioteràpia va ser de 74.8 anys.

Taula 7. Característiques dels pacients d'alt risc tractats amb quimioteràpia vs no tractats amb quimioteràpia adjuvant.

CARACTERÍSTIQUES		ALT RISC + QT (n 74)	ALT RISC NO QT (n 88)	p
GÈNERE	HOME	33 (44.6%)	41 (46.5%)	0.799
	DONA	41 (55.4%)	47 (53.5%)	
EDAT	>70 anys	24 (32.4%)	61 (69.3%)	<0.001
	= o <70 anys	50 (67.5%)	27 (30.7%)	
DEBUT OCLUSIÓ	SÍ	19 (25.6%)	17 (19.4%)	0.332
	NO	55 (74.4%)	71 (80.6%)	
DEBUT PERFORACIÓ	SÍ	13 (17.6%)	3 (3.4%)	0.003
	NO	61 (82.4%)	85 (96.6%)	
T	T3	40 (54%)	69 (78.4%)	0.001
	T4	34 (46%)	19 (21.6%)	
GRAU HISTOLÒGIC	ALT	21 (28.4%)	23 (26.2%)	0.749
	BAIX	53 (71.6%)	65 (73.8%)	
INVASIÓ VENOSA	SÍ	6 (8.1%)	7 (7.9%)	0.964
	NO	66 (89.1%)	75 (85.3%)	
	DESCONEGUT	2 (2.7%)	6 (6.8%)	
INVASIÓ PERINEURAL	SÍ	12 (16.2%)	18 (20.5%)	0.409
	NO	60 (81.1%)	64 (72.7%)	
	DESCONEGUT	2 (2.7%)	6 (6.8%)	
INVASIÓ ANGIOLIMFÀTICA	SÍ	54 (73%)	36 (40.9%)	0.014
	NO	18 (24.3%)	46 (52.3%)	
	DESCONEGUT	2 (2.7%)	6 (6.8%)	
CEA DIAGNÒSTIC	= o <5	46 (62.1%)	56 (63.6%)	0.708
	>5	24 (32.4%)	26 (29.5%)	
	DESCONEGUT	4 (5.4%)	6 (6.9%)	
LINFADENECTOMIA	<12	12 (16.2%)	13 (14.8%)	0.8
	= o >12	62 (83.8%)	75 (85.2%)	
LOCALITZACIÓ TUMOR	DRET	32 (43.2%)	37 (42%)	0.878
	ESQUERRE	43 (58.1%)	51 (58%)	
MISSMATCH REPAIR	PROFICIENT	65 (87.8%)	76 (86.4%)	0.781
	DEFFICEINT	9 (12.1%)	12 (13.6%)	

4.2.3 SEGUIMENT:

La mitjana de seguiment des de la cirurgia fins a la mort o últim control o data de tall (Gener 2017) de la sèrie va ser de 77.15 mesos (4 mesos – 180 mesos).

4.2.4 RECAIGUDES

Del total de pacients de l'estudi, 40 pacients (16%) van presentar recaiguda de malaltia durant el seguiment. Les recaigudes es van donar en 35 pacients considerats d'alt risc que representen el 21% pacients estadi II alt risc i en 5 pacients sense factors de risc que representen el 5.5% de pacients estadi II baix risc.

Del total de pacients que van recaure un 87.5% (n = 35) es consideraven d'alt risc, dels quals el 65.7% (n=23) no havien rebut quimioteràpia adjuvant.

Només el 12.5% de recaigudes (n=5) es van objectivar en pacients sense factors de risc.

Respecte al tipus de recaiguda, el 10% (n=4) va recaure a nivell local (còlon o recte), el 32.5% (n=13) va recaure en forma de metàstasi única (11 pacients M1 única a fetge, 1 pacient M1 única pulmó i 1 adenopàtica), el 27.5% (n= 11) de les recaigudes va ser en forma de metàstasi múltiples en un sol òrgan (5 a fetge, 4 carcinomatosis peritoneal, 1 a pulmó i 1 en forma d'adenopaties), el 30% (n=12) van recaure en forma de metàstasi múltiples en múltiples òrgans.

El lloc més freqüent de recaiguda va ser a nivell hepàtic (40% del total de recaigudes), en segon lloc el pulmó en un 18%, carcinomatosis peritoneal en un 16%, recaiguda local en un 11%, recaiguda adenopàtica en un 7%, òssia en un 4% i ovari en un 4%.

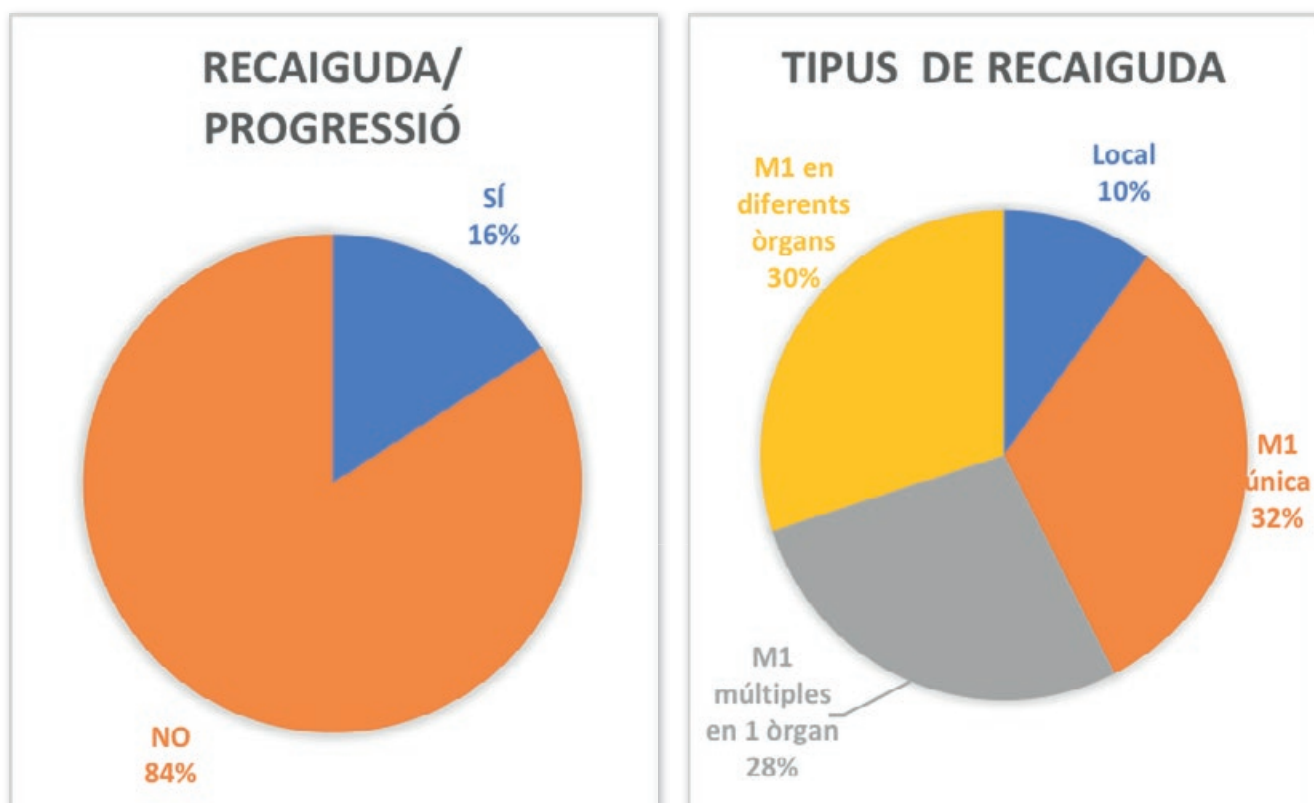


Figura 12. Incidència de recaigudes i tipus de recaigudes de la sèrie.

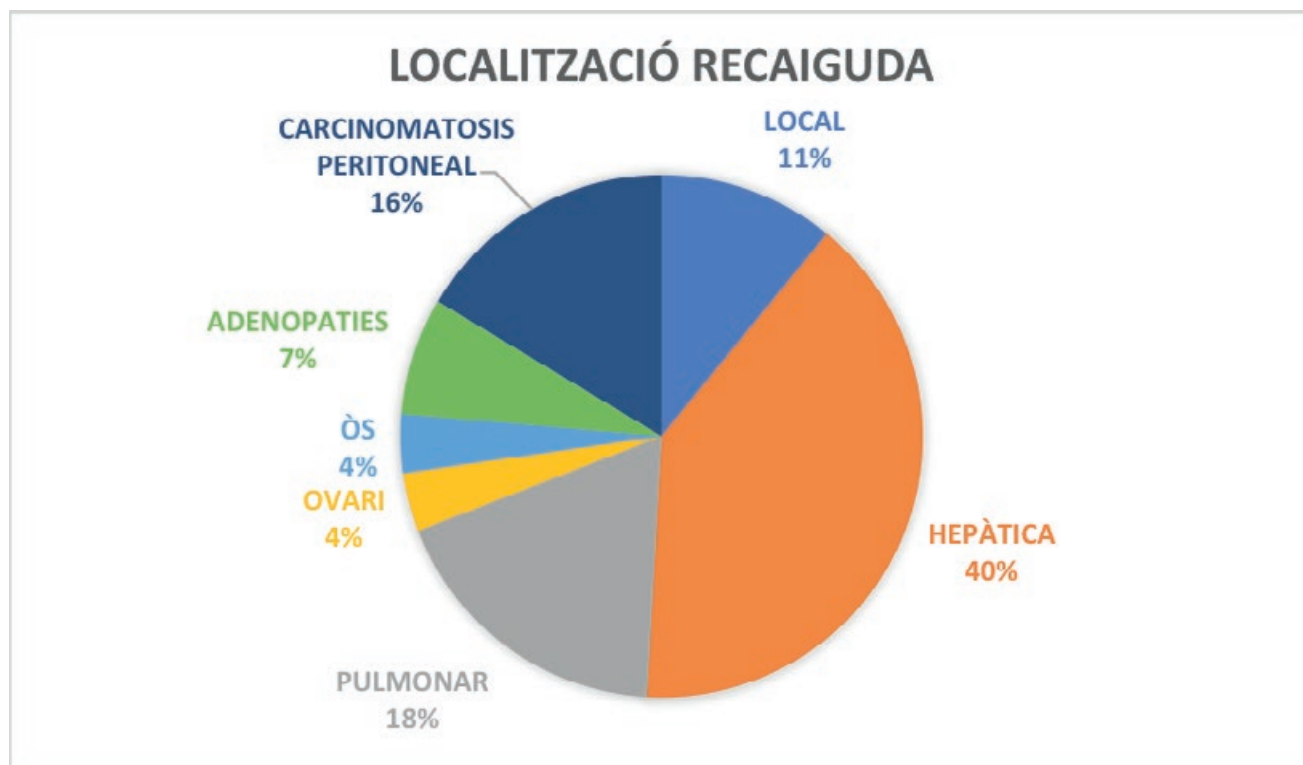


Figura 13. Localització de les recaigudes.

Un 37,5% de pacients que van recaure es van rescatar quirúrgicament, el 80% de rescats quirúrgics van ser en pacients amb recaiguda hepàtica única, 5% per recaiguda local, en un 2,5% per recaiguda local + hepàtica i un 2,5% per progressió amb carcinomatosis peritoneal.

Un 50% de pacients van rebre quimioteràpia a la progressió de malaltia oncològica. Els pacients que no van rebre quimioteràpia a la progressió va ser per edat >80 anys en 11 pacients (27,5% del total de recaigudes), 3 pacients per mal performance status (7,5% del total de recaigudes) i 6 pacients es van tractar únicament amb cirurgia de la progressió metastàtica (15% del total de recaigudes).

La majoria de pacients que van presentar recaiguda van ser èxits per malaltia oncològica durant el seguiment (67,5%), un 15% estaven lliures de malaltia oncològica (tots havien estat rescats quirúrgicament de la progressió metastàtica), un 12,5% de pacients estaven vius amb malaltia oncològica activa en el moment del punt de tall i un 5% de pacients amb recaiguda van ser èxits per causes alienes a la malaltia oncològica.

Dels pacients que van progressar amb malaltia a distància es va determinar la mutació de KRAS en un 44% dels quals un 50% eren mutats per KRAS exó 2 (codons 12 i 13) i un 50% eren RAS wild type.

La mitjana de temps des del diagnòstic a la recaiguda va ser de 22.2 mesos (7 – 63 mesos).

4.2.5 MORTALITAT

68 pacients (26.9%) de l'estudi van ser èxits durant el seguiment, dels quals 27 pacients (10.1%) van ser èxits a causa de recaiguda del càncer de còlon, un 88% dels quals presentava algun factor de mal pronòstic al diagnòstic. Un 70% de pacients èxits per malaltia no van rebre quimioteràpia adjuvant.

La mitjana de temps des de la cirurgia a èxits per càncer ha estat de 3 anys (1- 9,2 anys).

4.3 SUPERVIVÈNCIA GLOBAL

La supervivència global dels pacients de l'estudi (n = 252) a 5 anys ha estat del 84%.

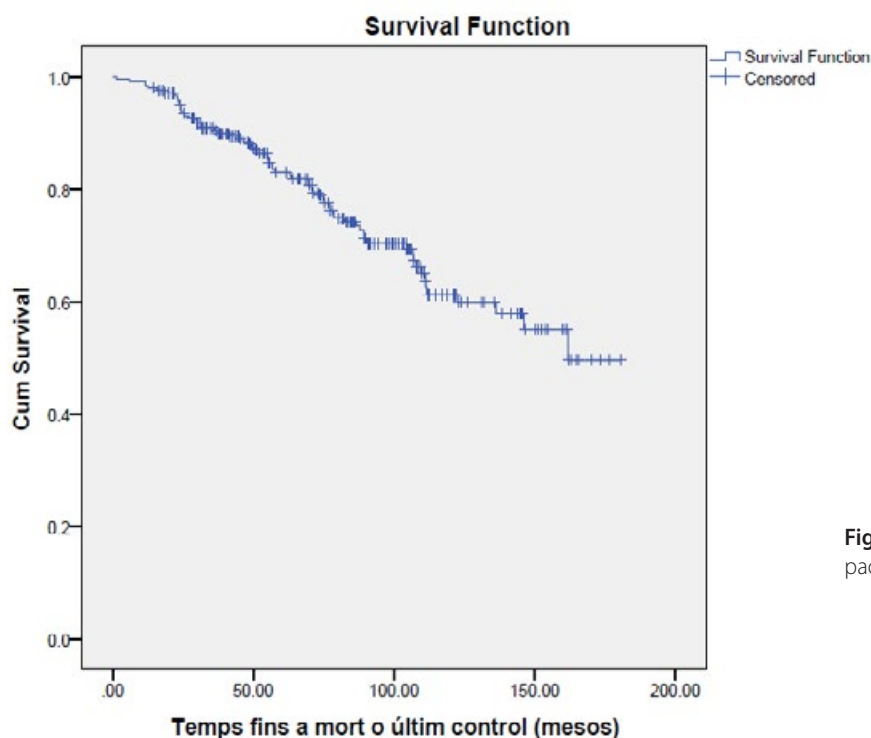


Figura 14. Supervivència global de tots els pacients de l'estudi.

4.4 ANÀLISIS DE SUPERVIVÈNCIA GLOBAL, SUPERVIVÈNCIA CÀNCER ESPECÍFICA I SUPERVIVÈNCIA LLIURE DE RECAIGUDA EN ESTADI II ALT RISC vs BAIX RISC

S'observen diferències estadísticament significatives amb pitjor supervivència global en l'estadi II d'alt risc amb una SG a 5 anys del 78% respecte estadi II de baix risc amb una SG a 5 anys del 92%. HR 1.95; IC 95% (1.1–3.4) **p 0.016**.

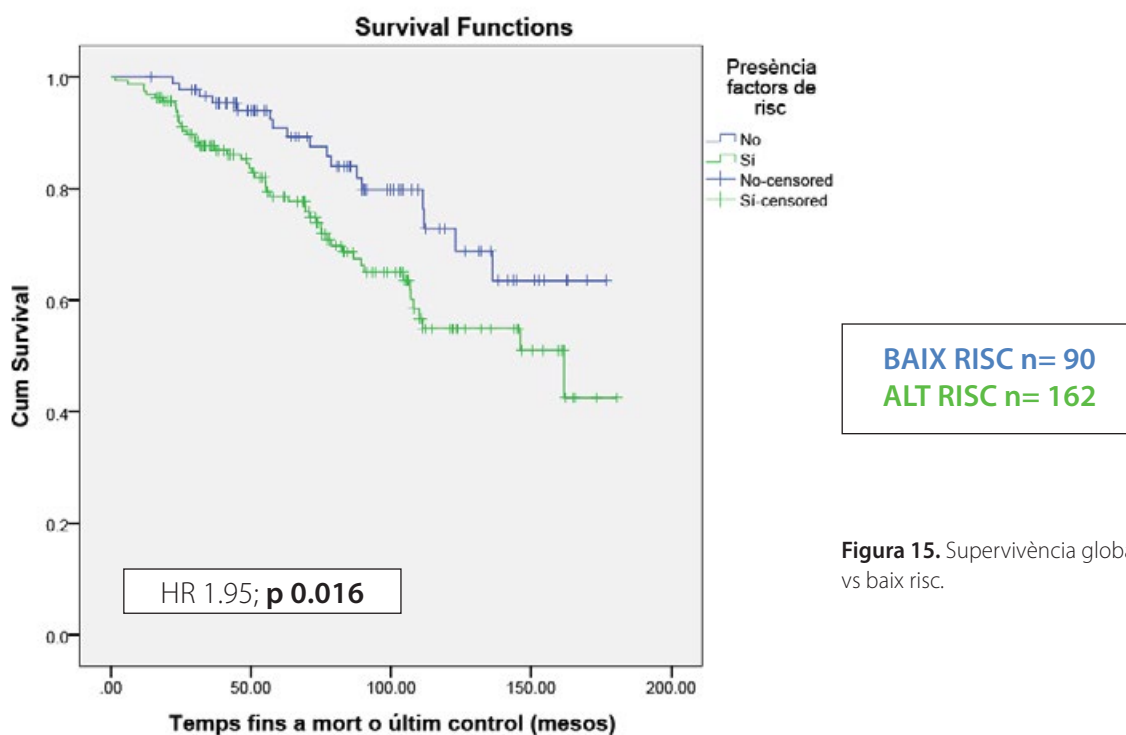


Figura 15. Supervivència global E. II alt risc vs baix risc.

Respecte a la supervivència càncer específica, l'estadi II d'alt risc presenta pitjor supervivència estadísticament significativa amb SCE a 5 anys de 82% en alt risc vs 97,7% en baix risc. HR 5.08; IC 95% (1.5 -16.8) **p 0.008**.

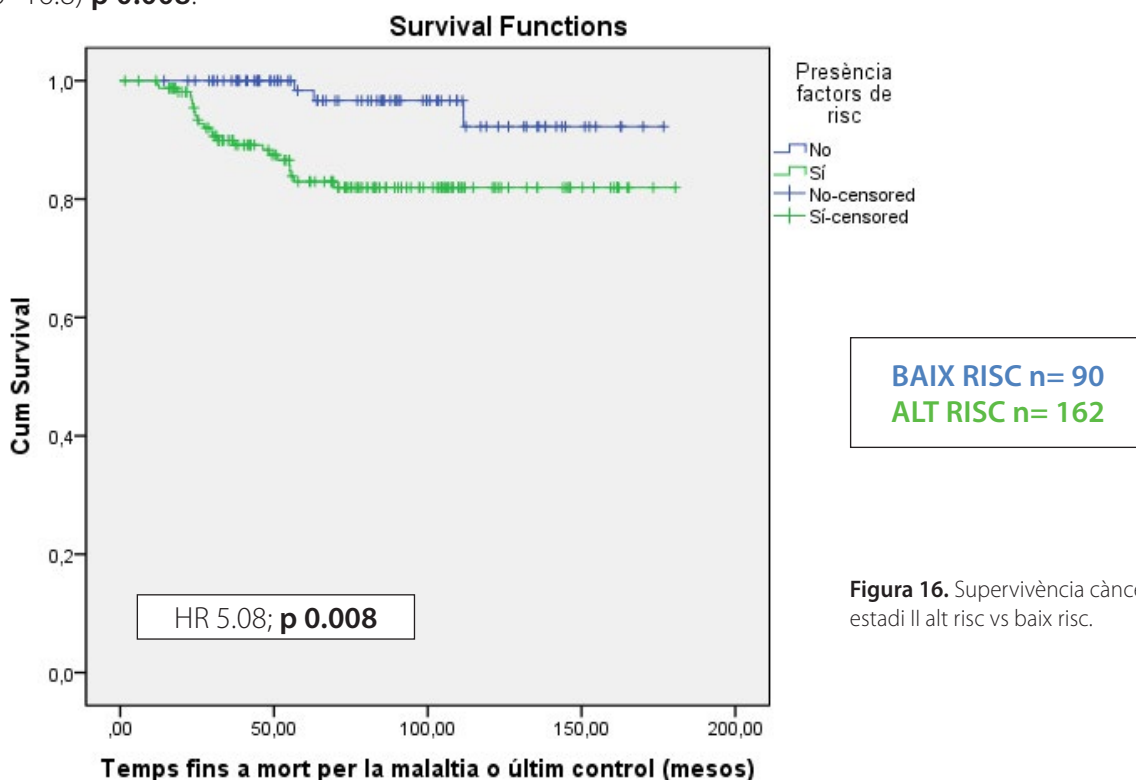


Figura 16. Supervivència càncer específica estadi II alt risc vs baix risc.

També s'han observat diferències estadísticament significatives en supervivència lliure de recaiguda (SLR) en els d'alt risc amb SLR a 5 anys del 77% respecte baix risc amb SLR a 5 anys del 95%. HR 4.59, IC 95% (1.798 – 11.725), **p 0.001**.

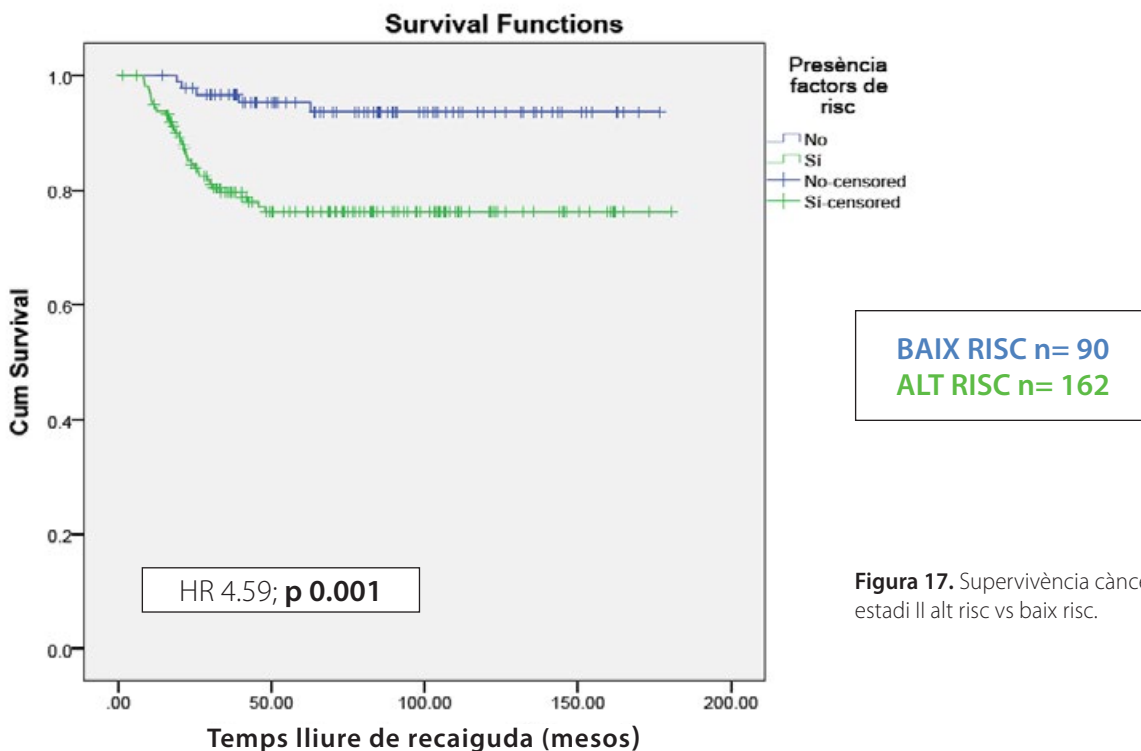


Figura 17. Supervivència càncer específica estadi II alt risc vs baix risc.

4.5 MMR SYSTEM

4.5.1 SG, SCE I SLR SEGONS ESTAT MMR SYSTEM EN EL CC E.II ALT RISC

No es van objectivar diferències en supervivència global en els pacients amb estadi II d'alt risc pMMR (SG a 5 anys 76%) respecte a l'estadi II d'alt risc dMMR (SG a 5 anys 95%). HR 0.769, IC 95% (0.327- 1.8), p 0.546.

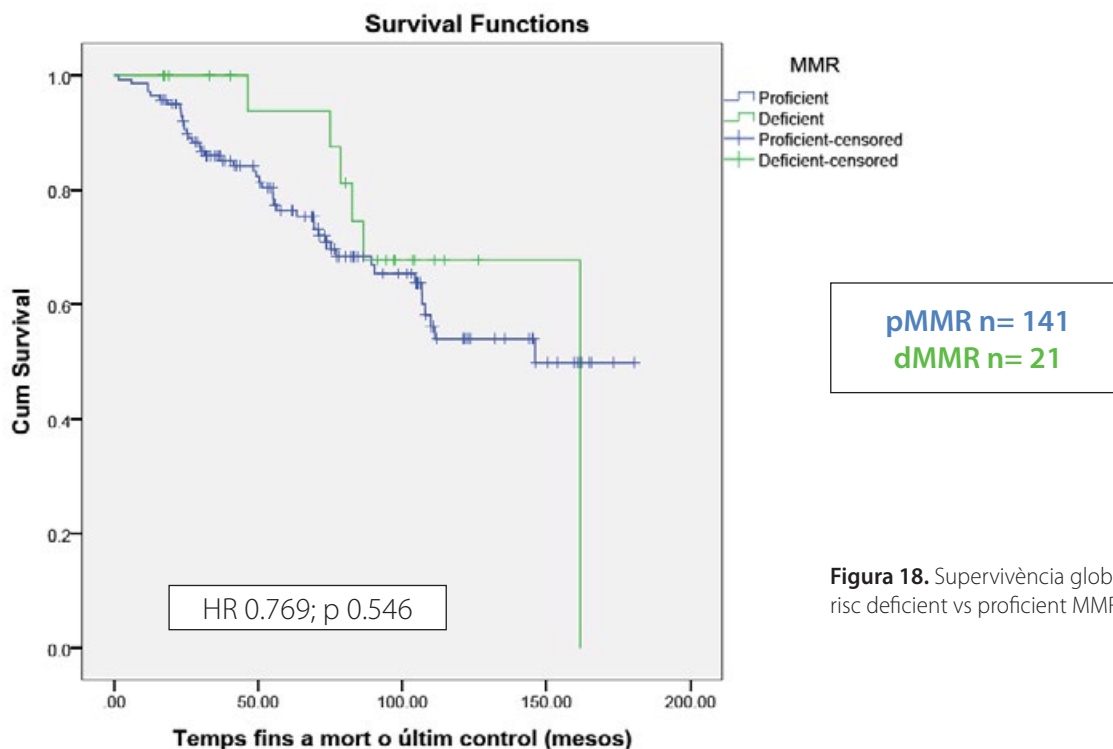


Figura 18. Supervivència global en E. II alt risc deficient vs proficient MMR.

Pel què fa a supervivència càncer específica no hi ha diferències significatives en el dMMR (SCE a 5 anys 94%) vs pMMR (SG a 5 anys 83%) HR 0.26; IC 95% (0.036 – 1.96) p 0.19.

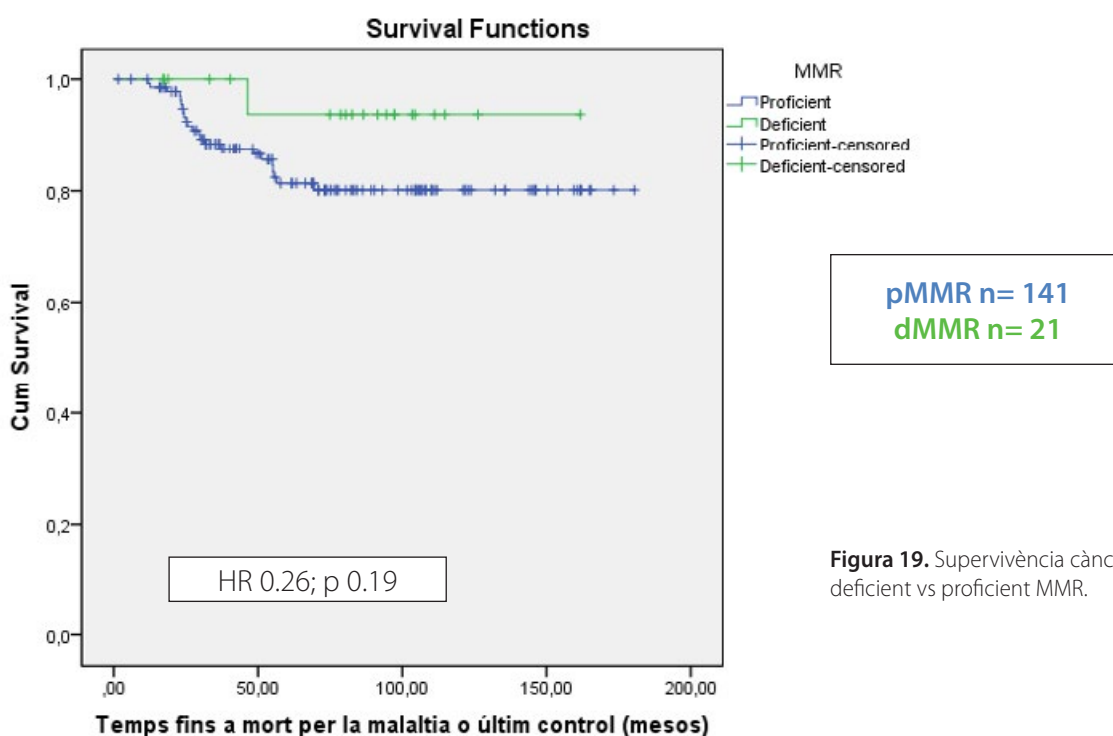


Figura 19. Supervivència càncer específica deficient vs proficient MMR.

Respecte a supervivència lliure de recaiguda, els pacients dMMR presenten una SLR a 5 anys del 94% respecte al 73% en els pacients pMMR. Aquesta diferència es troba al límit de la significació estadística: HR 0.178, IC 95% (0.024 – 1.298) p 0.089.

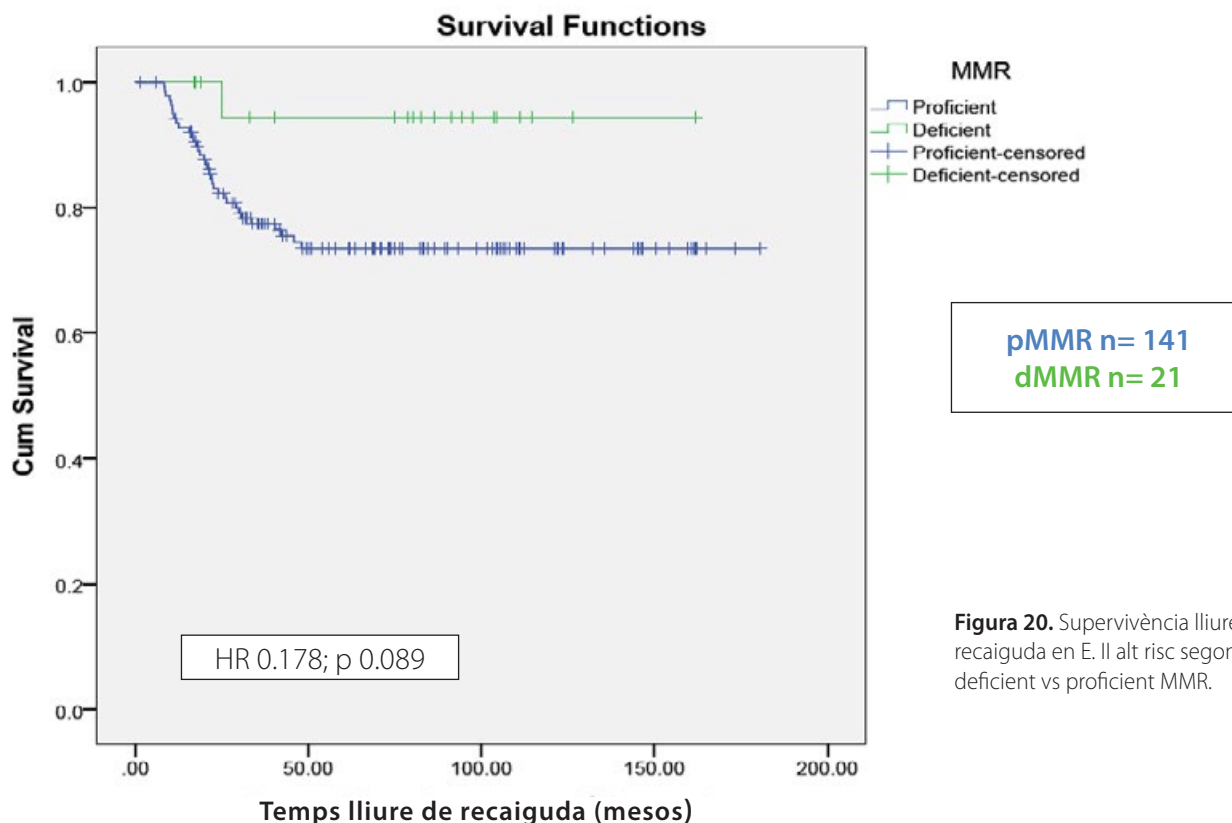


Figura 20. Supervivència lliure de recaiguda en E. II alt risc segons deficient vs proficient MMR.

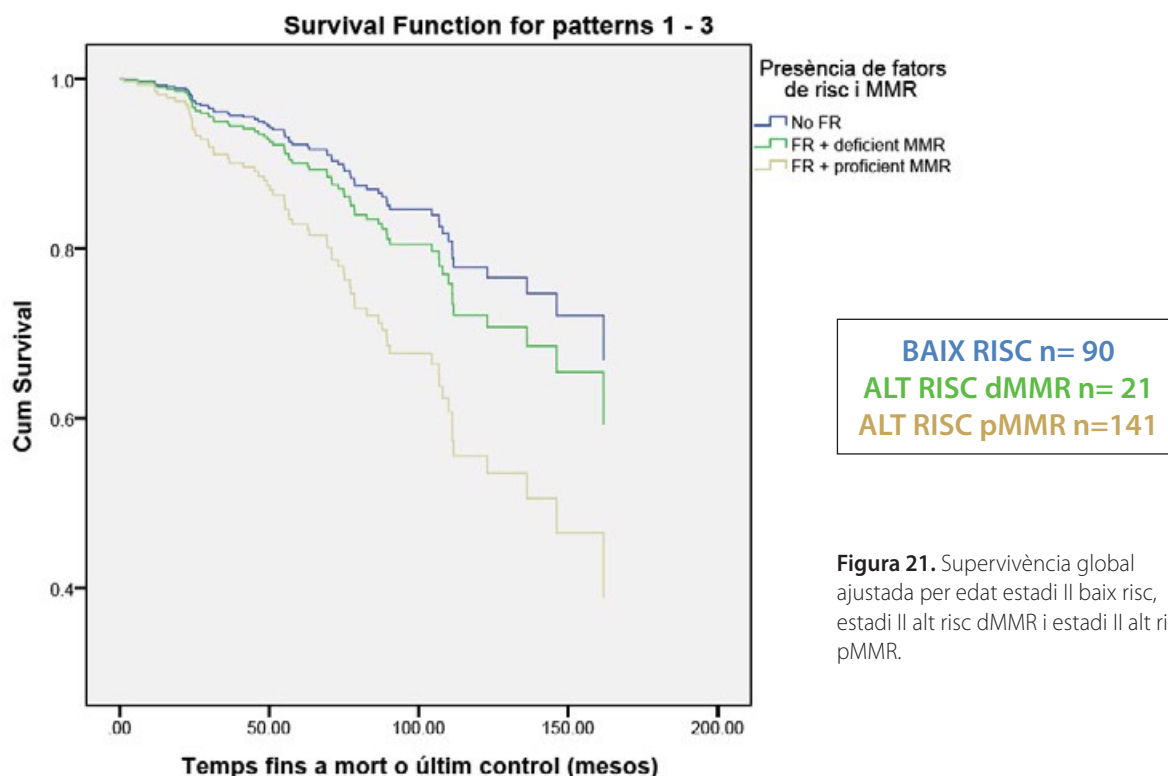
4.5.2 SUPERVIVÈNCIA GLOBAL I LLIURE DE RECAIGUDA EN ESTADI II BAIX RISC VS ALT RISC dMMR VS ALT RISC pMMR

SUPERVIVÈNCIA GLOBAL AJUSTADA PER EDAT

En el càlcul de supervivència global ajustat per edat no hi ha diferències en supervivència global entre l'estadi II baix risc (SG a 5 anys 92.6%) i l'estadi II d'alt risc dMMR (SG a 5 anys 90%), HR 1.2 (0,5 – 3.3) p 0.58.

Sí que s'observen diferències estadísticament significatives entre estadi II baix risc i estadi II d'alt risc pMMR (SG a 5 anys 82.7%) **HR 2.34 (1.33 – 4.11) p 0.003.**

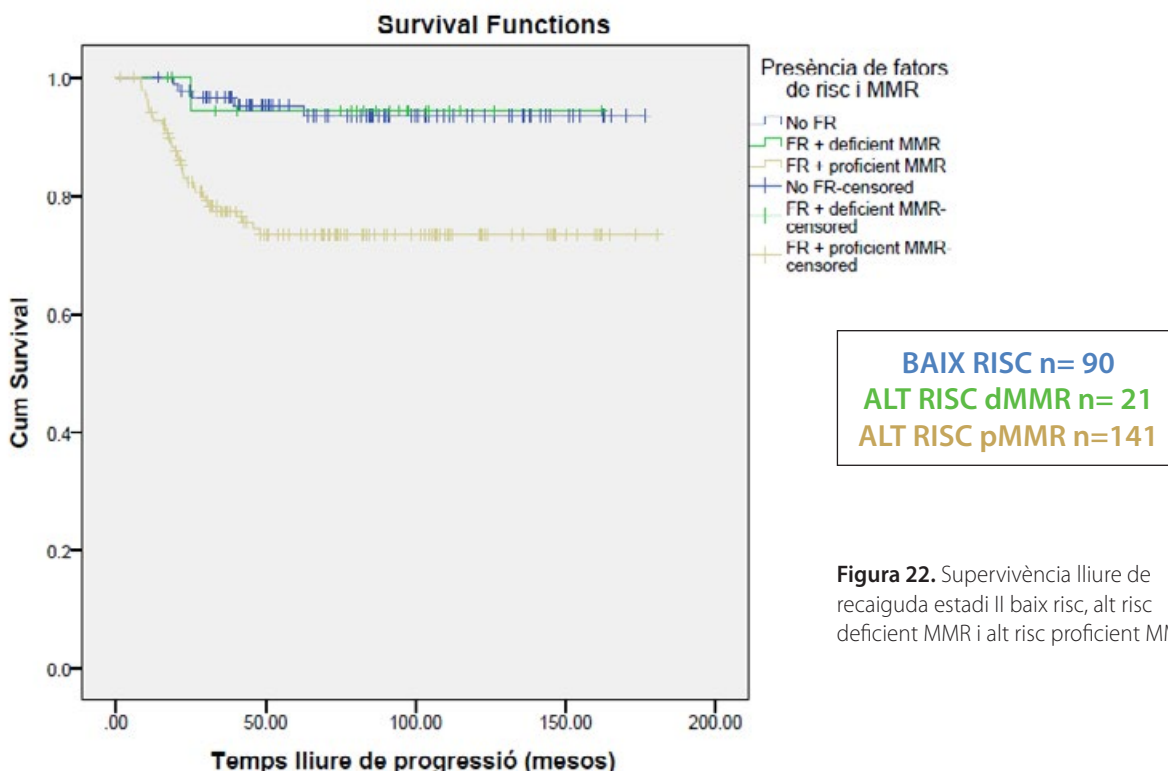
No hi ha diferències significatives en l'estadi II d'alt risc dMMR vs pMMR HR 1.82 (0.762 -4.2) p 0.18.



SUPERVIVÈNCIA LLIURE DE RECAIGUDA

No hi ha diferències en supervivència lliure de recaiguda en l'estadi II baix risc (SLR a 5 anys 95%) respecte estadi II d'alt risc dMMR (SLR a 5 anys 94%). HR 1.09 (0.1- 9.3) p 0.936

S'observa una tendència a una millor supervivència lliure de recaiguda en l'estadi II alt risc dMMR (SLR a 5 anys 94%) respecte pMMR (SLR a 5 anys 73%) al límit de la significació estadística. HR 0.178, IC 95% (0.024 – 1.298) p 0.089.



4.6 SUPERVIVÈNCIA GLOBAL, SUPERVIVÈNCIA CÀNCER ESPECÍFICA I SUPERVIVÈNCIA LLIURE DE RECAIGUDA PER CADA FACTOR PRONÒSTIC

4.6.1 T4

S'ha objectivat una SG inferior estadísticament significativa en els pacients diagnosticats de càncer de còlon T4N0M0 amb SG a 5 anys del 70% respecte dels T3N0M0 amb SG a 5 anys del 86%. HR 1.765, IC 95% (1.04 – 2.98), **p 0.033**.

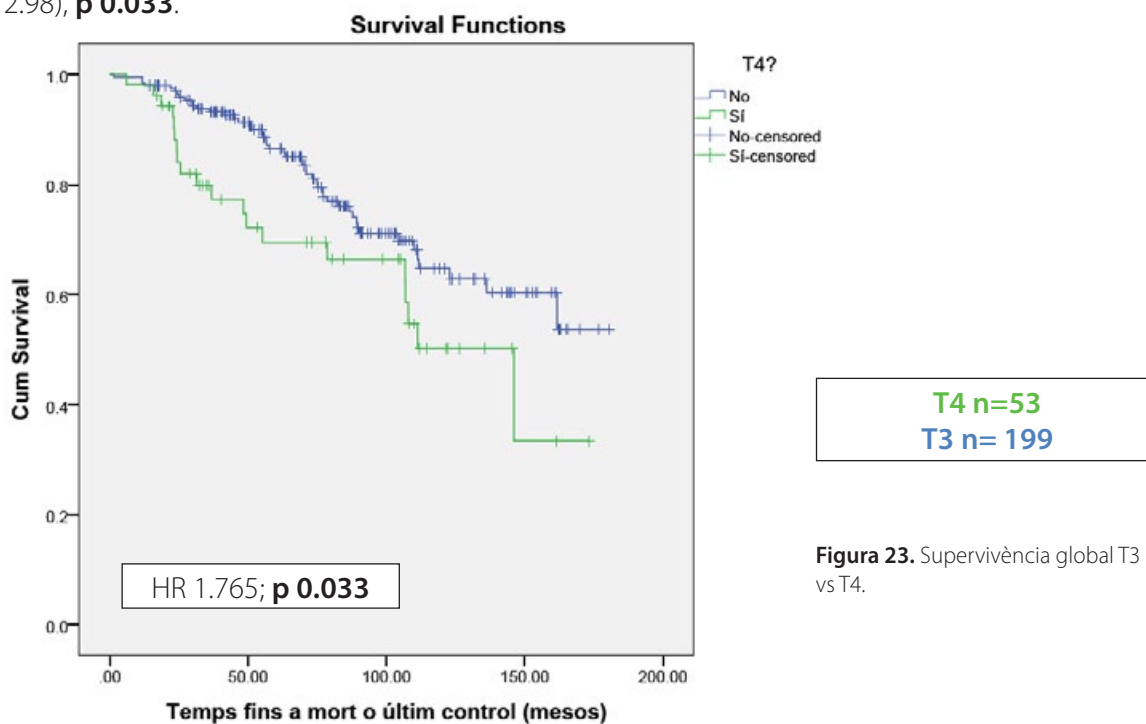


Figura 23. Supervivència global T3 vs T4.

En SCE també presenta pitjor pronòstic estadísticament significatiu l'estadi T4 (SCE a 5 anys del 76%) vs T3 (SCE a 5 anys 93%), HR 3.03; IC 95% (1.40 -6.54) **p 0.005**.

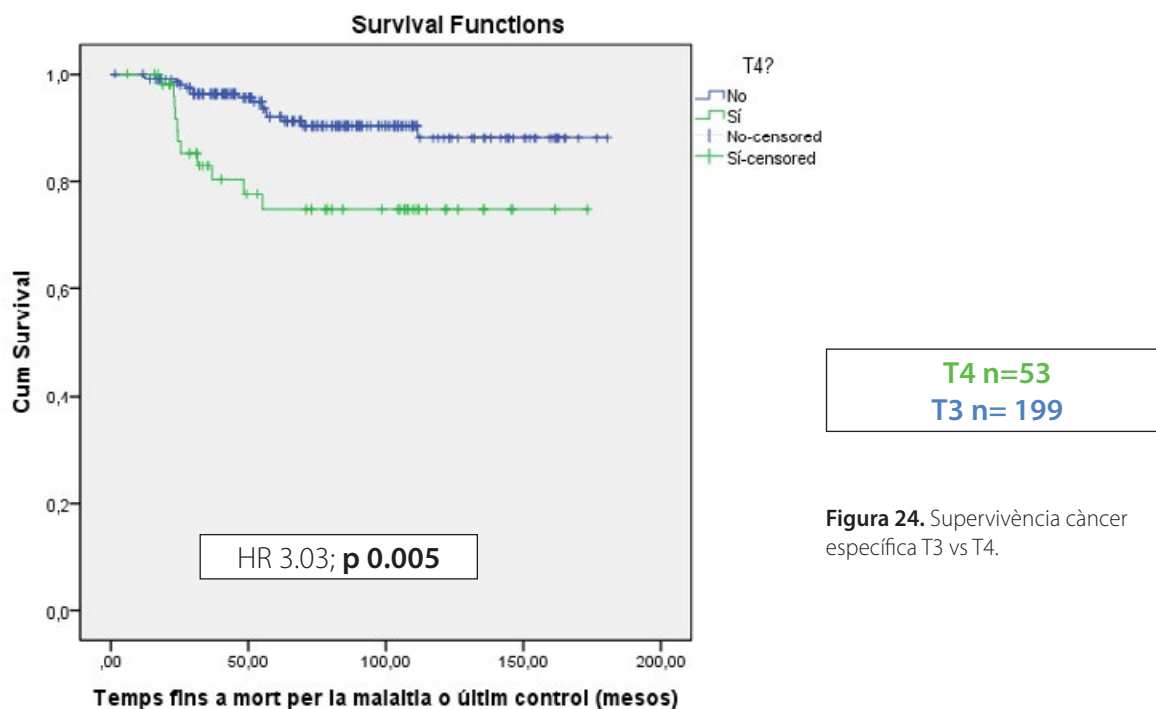


Figura 24. Supervivència càncer específica T3 vs T4.

S'han objectivat diferències estadísticament significatives en SLR en el T4N0M0 (SLR a 5 anys 70%) respecte al T3N0M0 (SLR a 5 anys del 87%); HR 2.385, IC 95% (1.24 – 4.57), **p 0.009**.

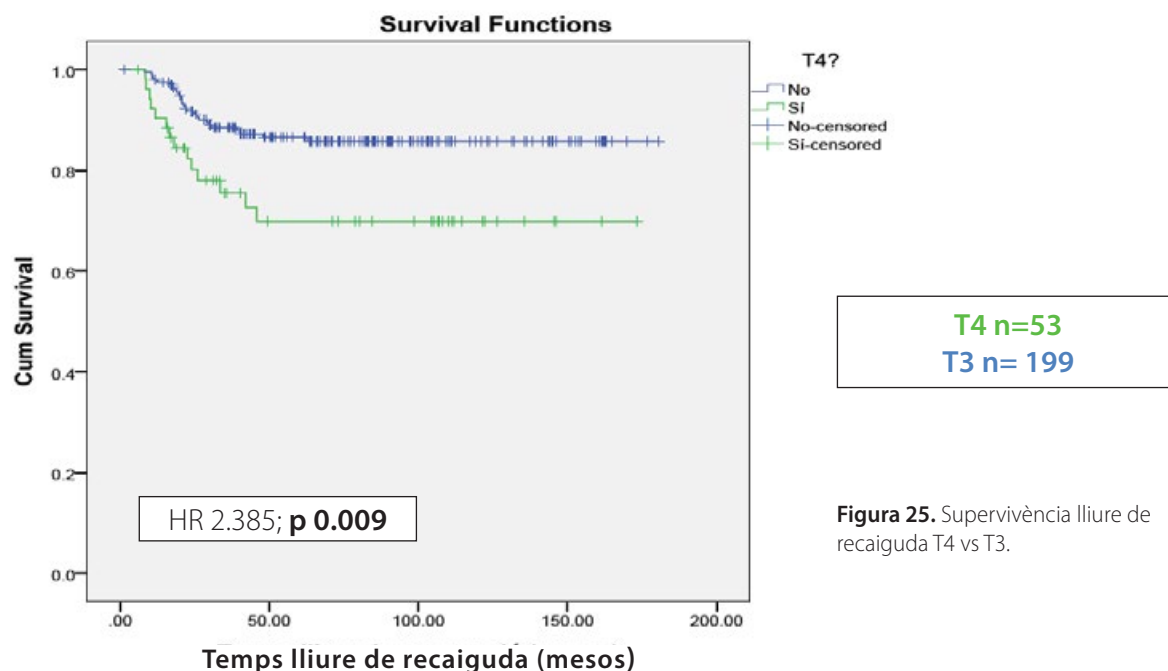


Figura 25. Supervivència lliure de recaiguda T4 vs T3.

4.6.2 DEBUT OCLUSIÓ INTESTINAL

Es van observar diferències significatives amb inferior supervivència global als pacients que van debutar amb oclusió intestinal (SG a 5 anys del 73.5%) respecte als pacients que no van debutar amb oclusió intestinal (SG a 5 anys del 84.5%). HR 1.843 IC95% (1.03 – 3.08) **p 0.037**.

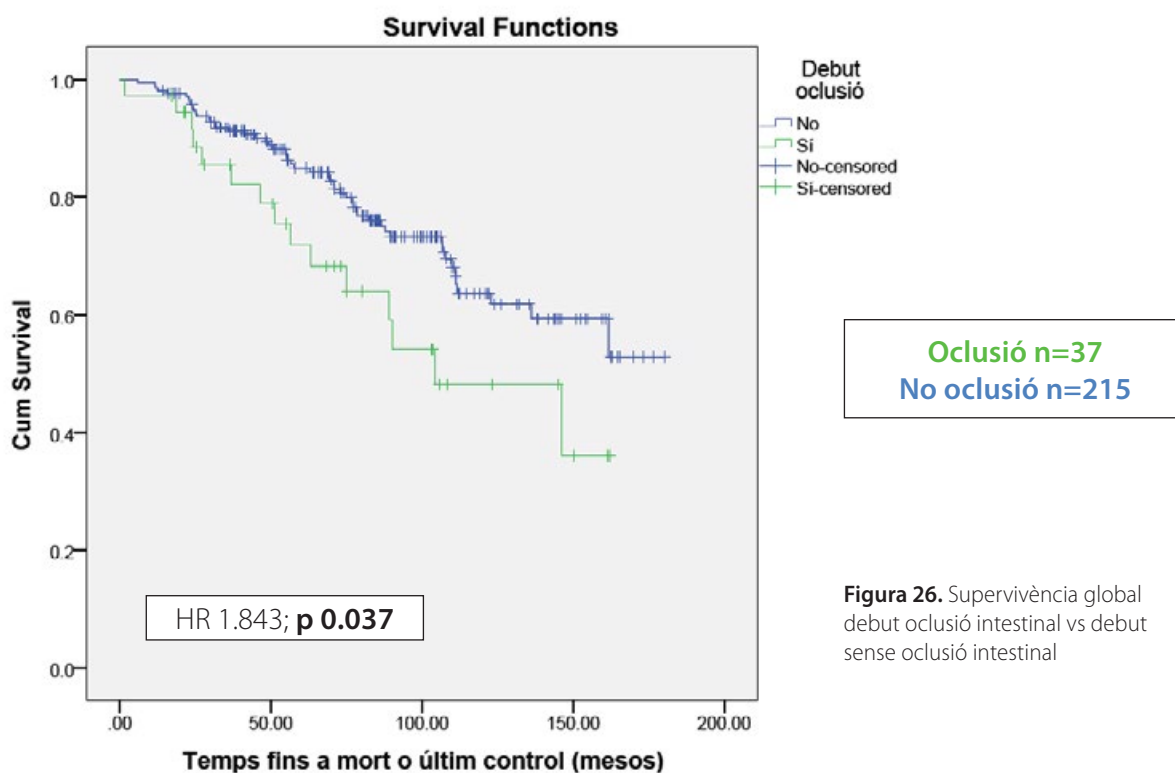


Figura 26. Supervivència global debut oclusió intestinal vs debut sense oclusió intestinal

Pel què fa a la supervivència càncer específica, es demostra pitjor pronòstic en el debut amb oclusió intestinal (SCE a 5 anys 76.5%) respecte no oclusió (SCE a 5 anys 90.5%) al límit de la significació estadística HR 2.2; IC 95% (0.96 -5.40) p =0.06.

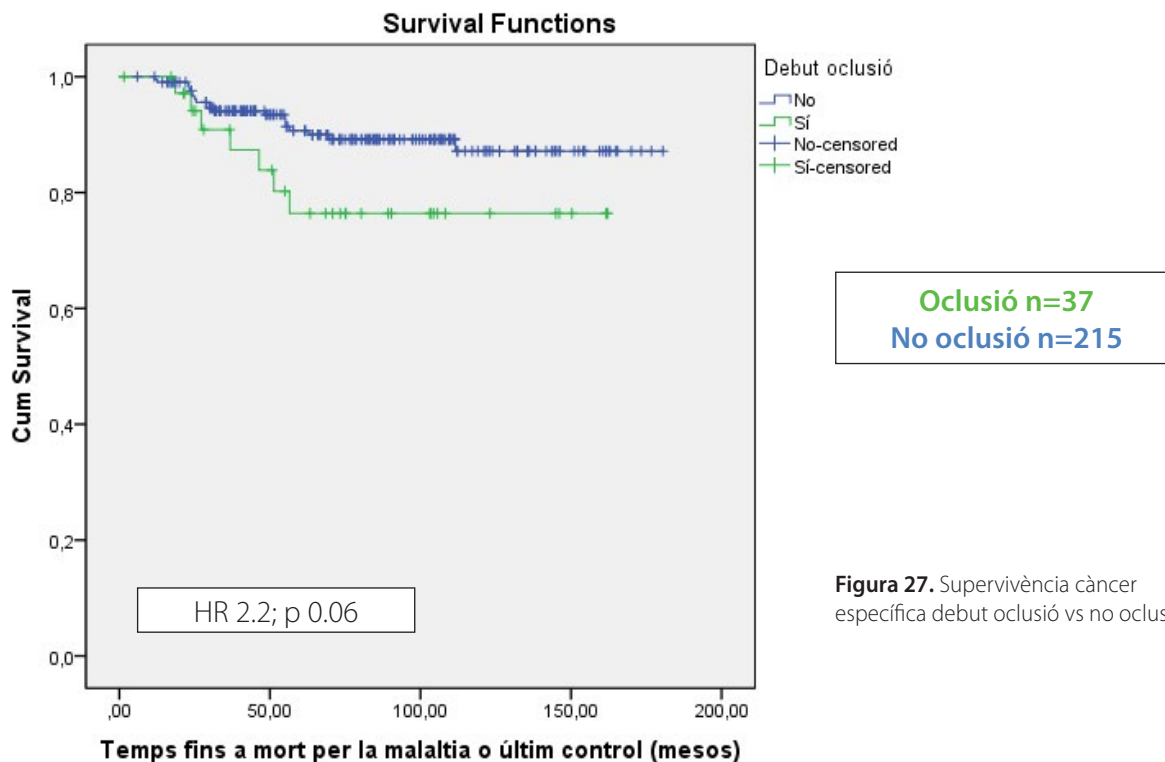


Figura 27. Supervivència càncer específica debut oclusió vs no oclusió.

Es van observar diferències significatives en la supervivència lliure de recaiguda dels pacients que van debutar amb oclusió intestinal (SLR a 5 anys 63%) respecte als pacients que no van debutar amb oclusió intestinal (SLR a 5 anys 87.5%). HR 2.86, IC95% (1.45 – 5.64) p 0.002.

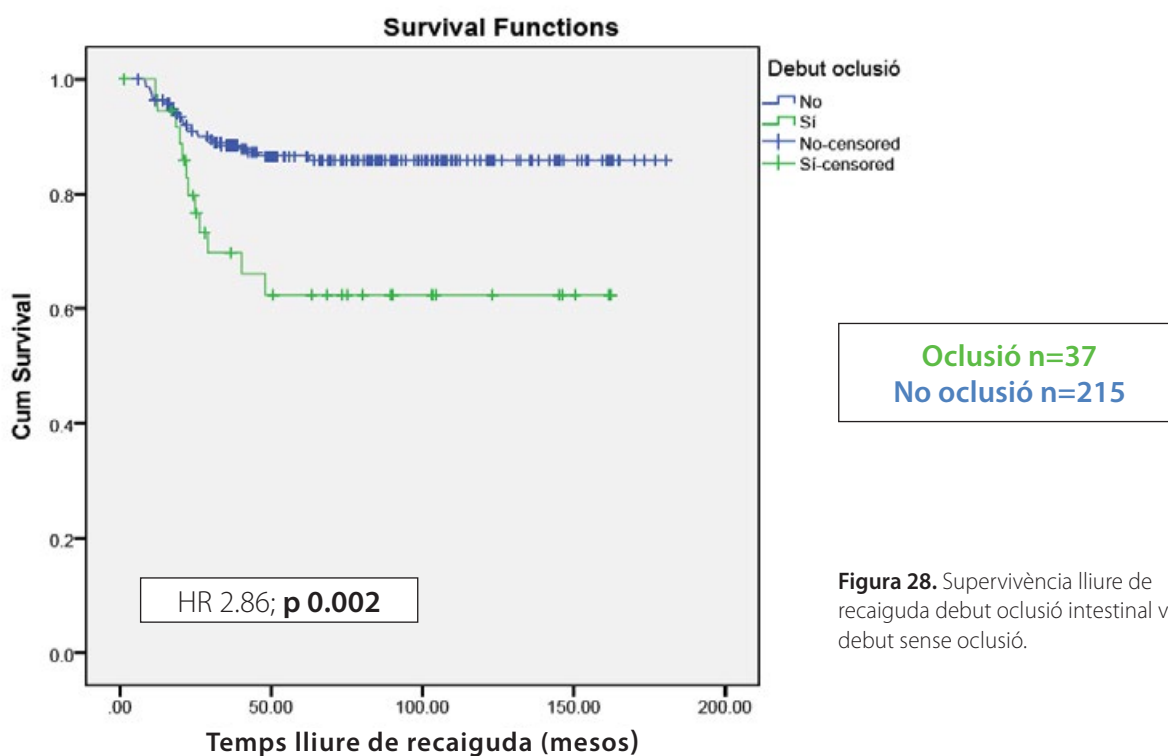


Figura 28. Supervivència lliure de recaiguda debut oclusió intestinal vs debut sense oclusió.

4.6.3 DEBUT PERFORACIÓ

No s'han observat diferències estadísticament significatives en supervivència global entre els pacients que van debutar amb perforació (SG a 5 anys 73%) i els que no van debutar perforats (SG a 5 anys 83.5%). HR 1.53, IC 95% (0.66 – 3.56) p 0.314.

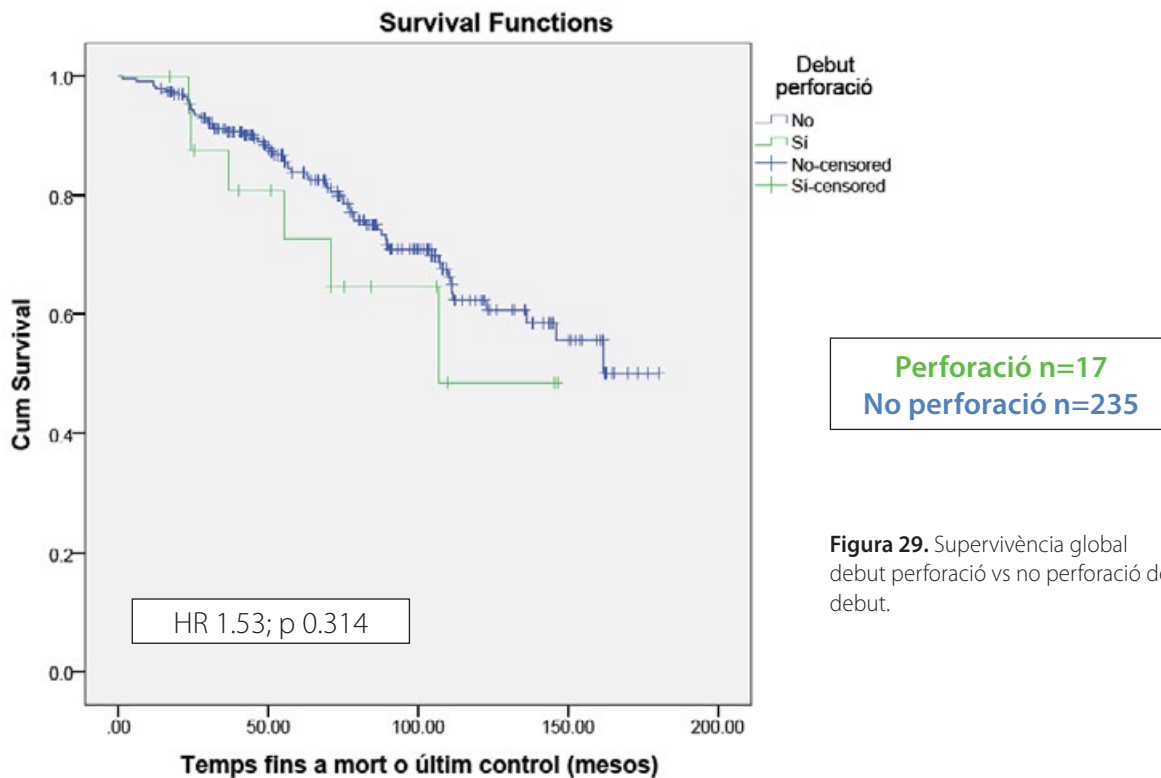


Figura 29. Supervivència global debut perforació vs no perforació de debut.

En la supervivència càncer específica els pacients que debuten amb perforació presenten SCE a 5 anys 77% i els pacients que debuten sense perforació presenten SCE a 5 anys del 92%, les diferències no presenten significació estadística. HR 2.58; IC 95% (0.89 – 7.48), p 0.079

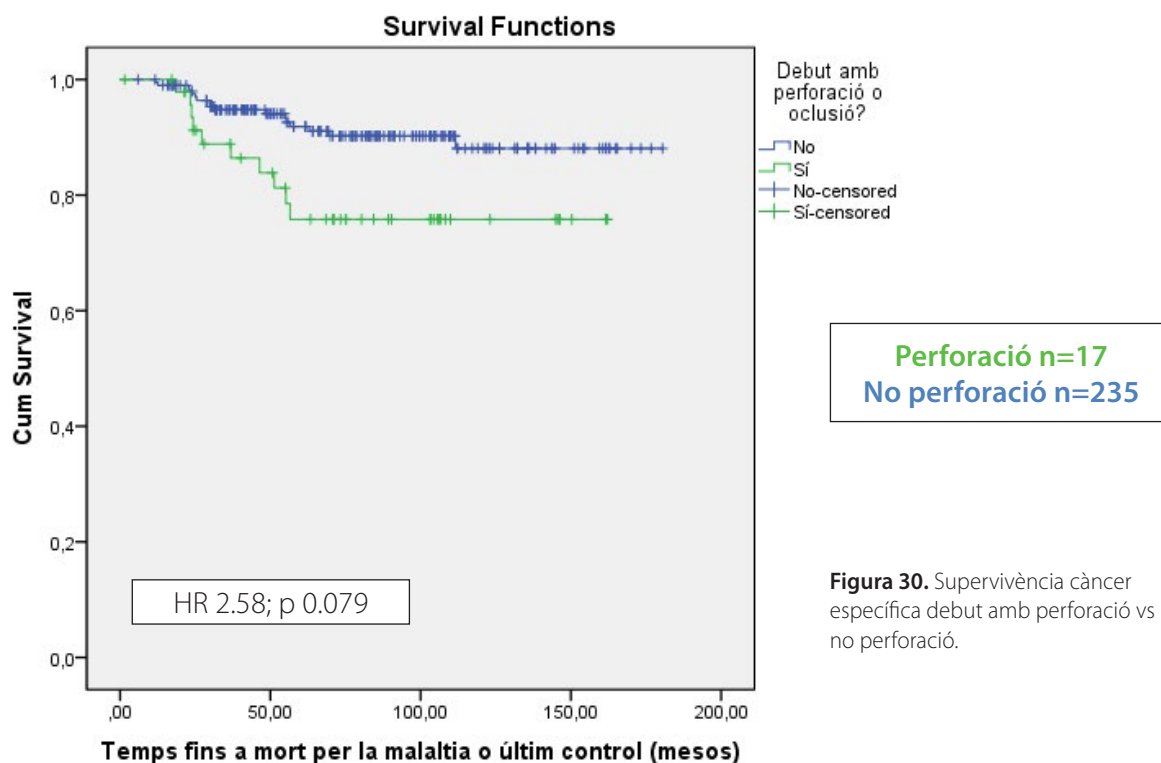


Figura 30. Supervivència càncer específica debut amb perforació vs no perforació.

Tampoc s'han observat diferències estadísticament significatives en relació a la supervivència lliure de recaiguda de pacients que debuten amb perforació (SLR a 5 anys 73%) respecte als que no debuten perforats (SLR a 5 anys 86%). HR 2.2, IC 95% (0.80 – 5.63), p 0.098.

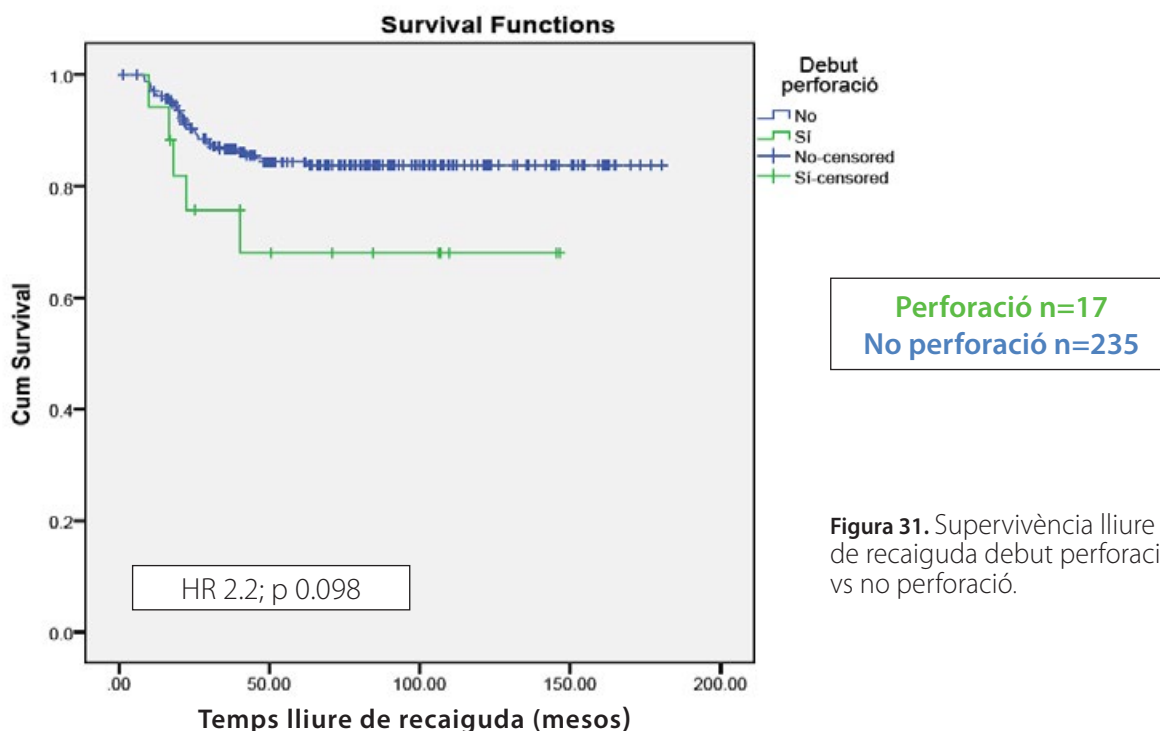


Figura 31. Supervivència lliure de recaiguda debut perforació vs no perforació.

4.6.4 GRAU HISTOLÒGIC

No s'han observat diferències en supervivència global en els pacients amb grau histològic alt (SG a 5 anys 81.5%) respecte els de baix grau histològic (SG a 5 anys 83%). HR 1.54, IC 95% (0.89 - 2.64) p 0.118.

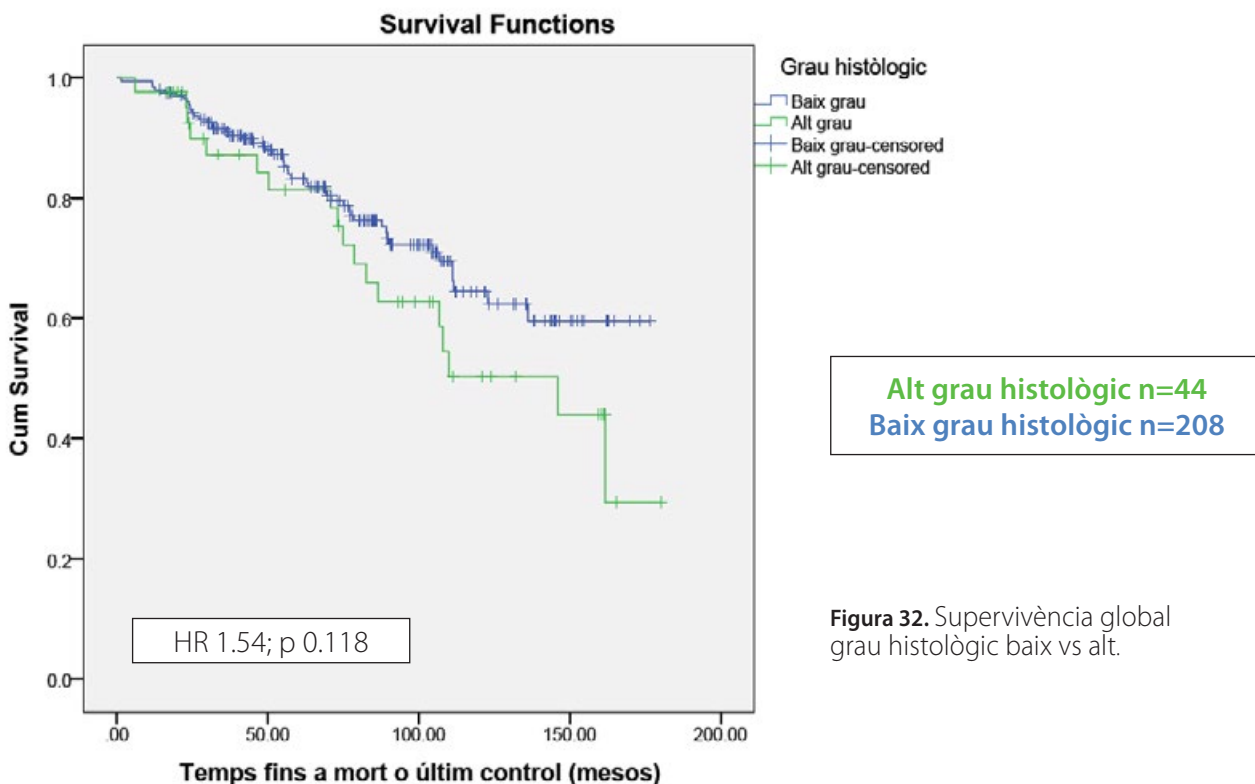


Figura 32. Supervivència global grau histològic baix vs alt.

En la supervivència càncer específica tampoc s'observen diferències entre alt grau (SCE a 5 anys 86%) i baix grau histològic (SCE a 5 anys 89.6%). HR 1.11; IC 95% (0.42 – 2.95) p 0.82.

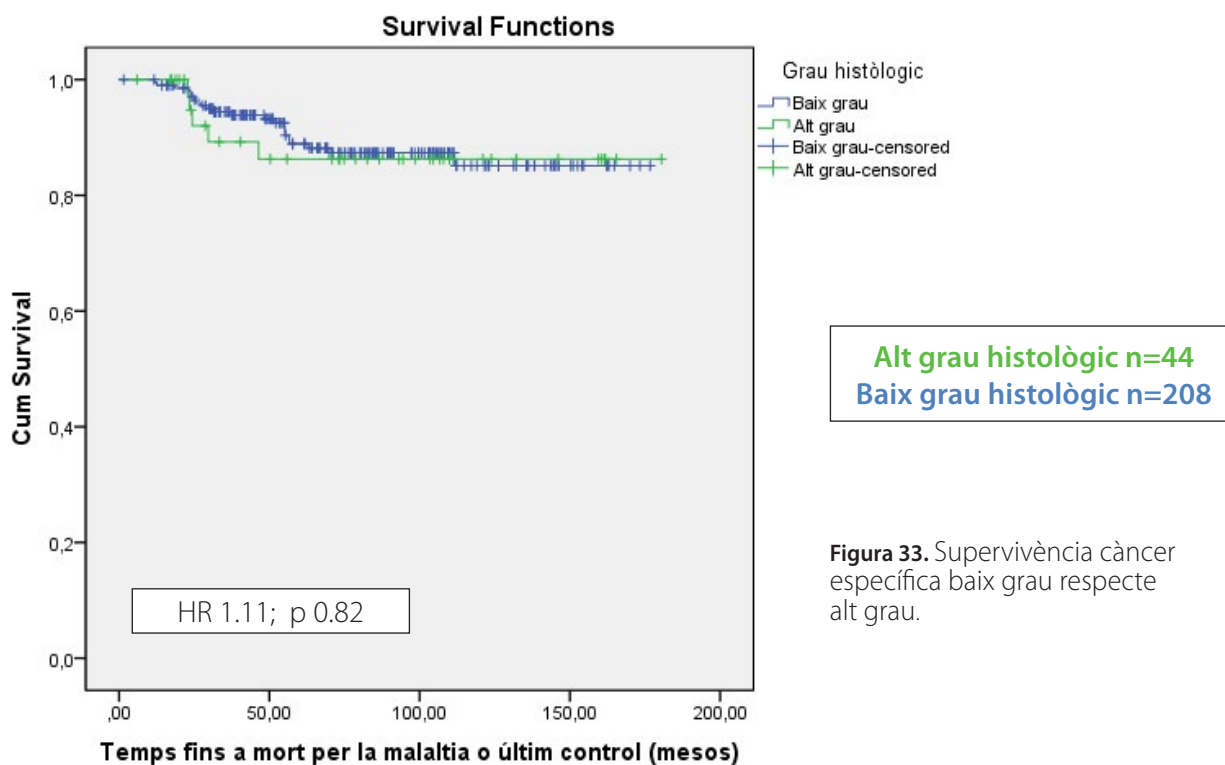


Figura 33. Supervivència càncer específica baix grau respecte alt grau.

Tampoc s'han observat diferències en supervivència lliure de recaiguda en alt grau histològic (SLR a 5 anys 82.4%) vs baix grau (SLR a 5 anys 83.6%). HR 1.075, IC 95% (0.47 – 2.43) p 0.86.

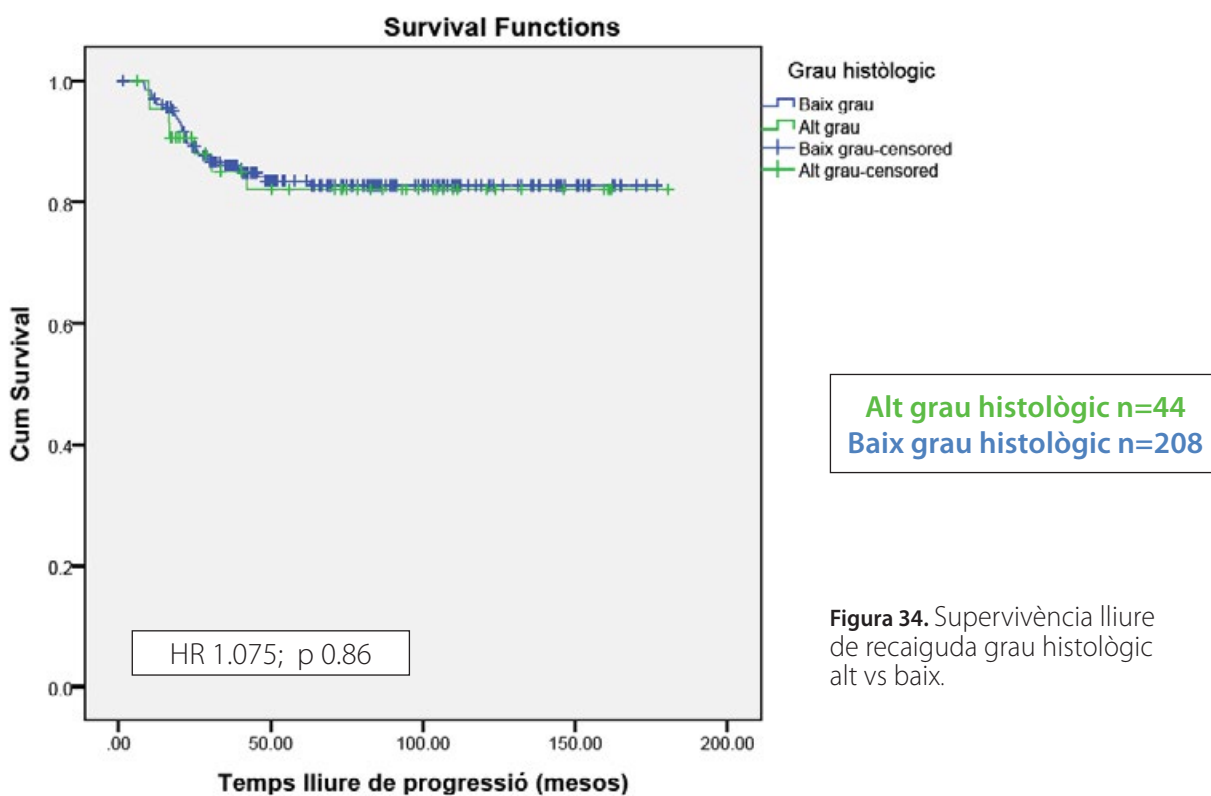


Figura 34. Supervivència lliure de recaiguda grau histològic alt vs baix.

4.6.5 INVASIÓ VENOSA

No es van trobar diferències significatives en supervivència global en els pacients amb invasió venosa (SG a 5 anys 75.2%) vs sense invasió venosa (SG a 5 anys 84.8%). HR 2.4, IC 95% (0.73 – 7.84); p 0.146.

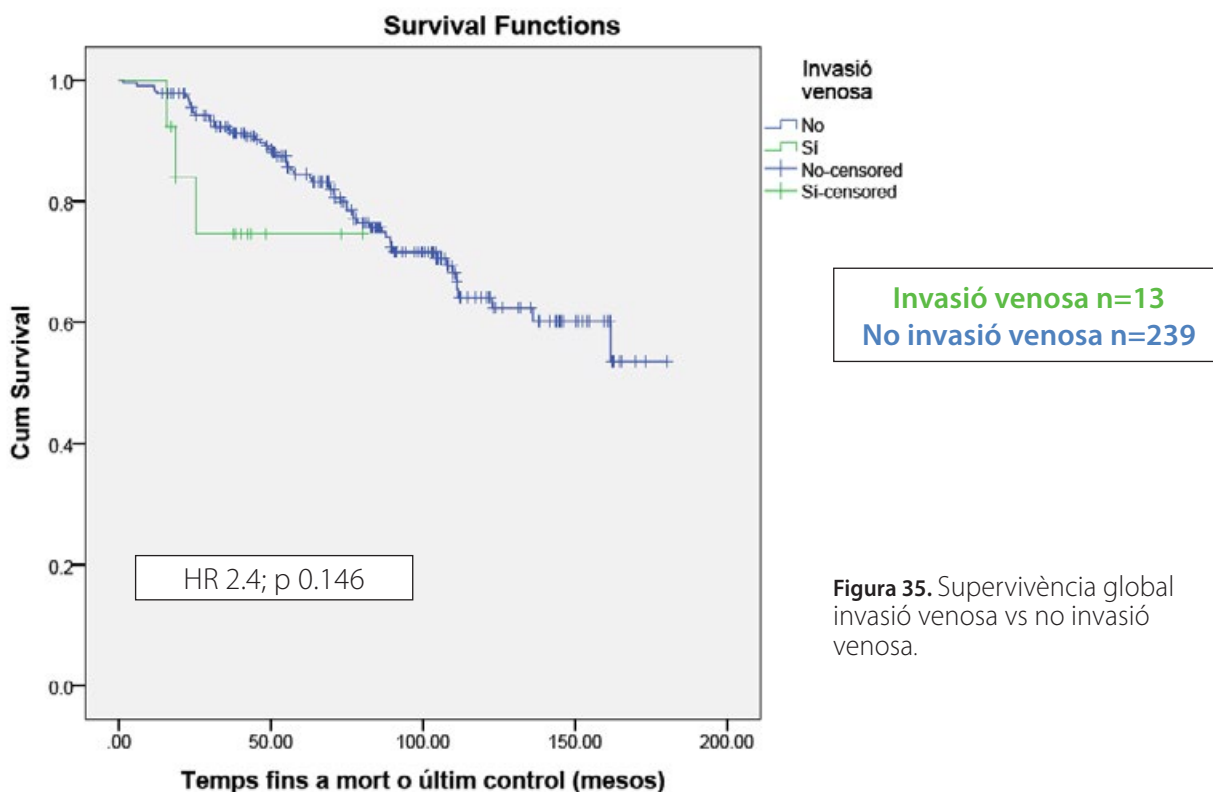


Figura 35. Supervivència global invasió venosa vs no invasió venosa.

En la supervivència càncer específica no hi ha diferències entre invasió venosa (SCE a 5 anys 80%) o no invasió venosa (SCE a 5 anys 90%). HR 2.94; IC 95% (0.68-12.73) p 0.14.

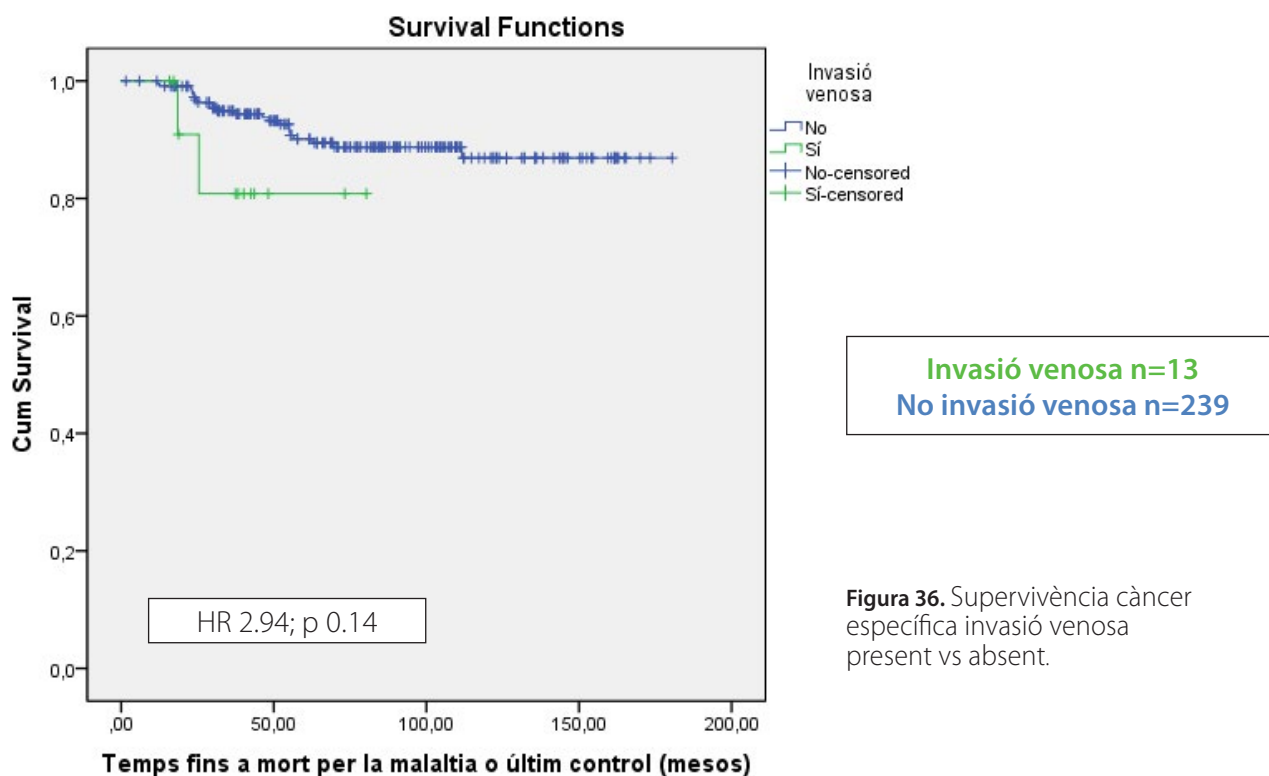


Figura 36. Supervivència càncer específica invasió venosa present vs absent.

No s'observen diferències en supervivència lliure de recaiguda segons si hi ha presència d'invasió venosa (SLR a 5 anys 84.8%) o no invasió venosa (SLR a 5 anys 84.4%). HR 1.32, IC 95% (0.31 – 5-52) p 0.7.

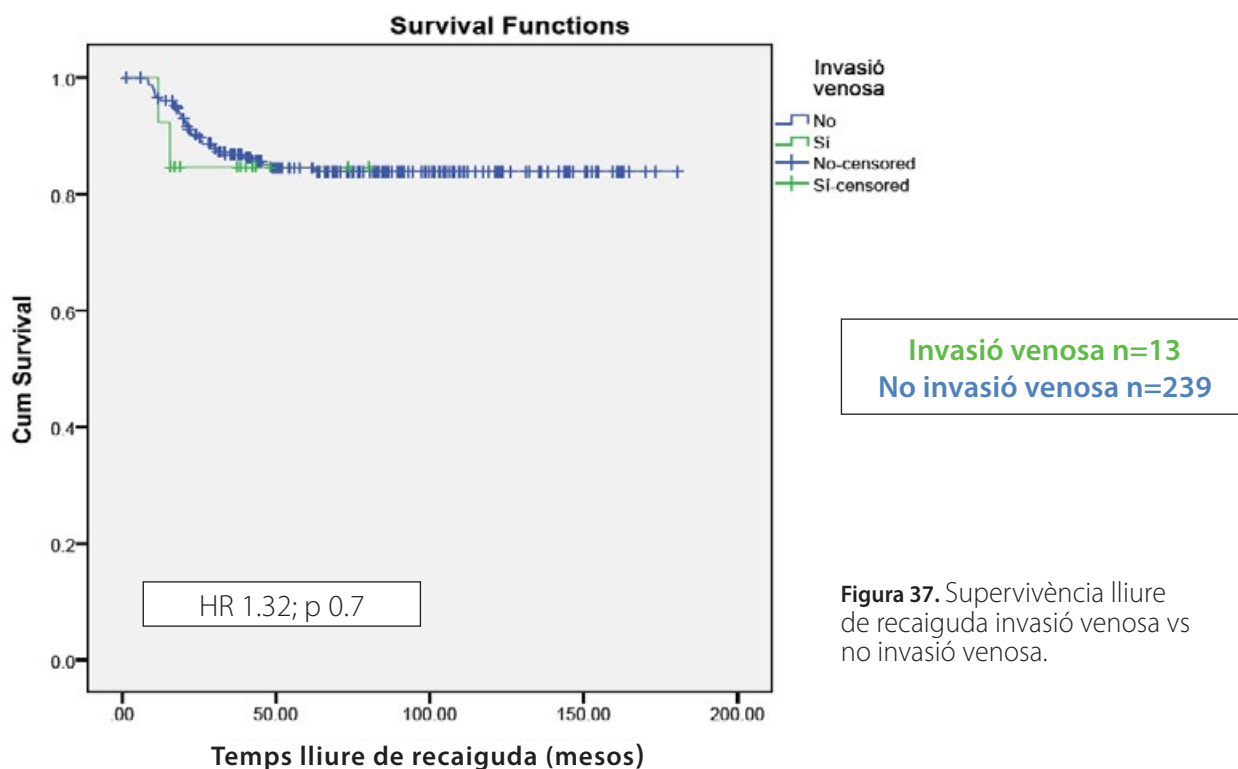


Figura 37. Supervivència lliure de recaiguda invasió venosa vs no invasió venosa.

4.6.6 INVASIÓ PERINEURAL

No es van observar diferències significatives en supervivència global en els pacients amb invasió perineural (SG a 5 anys 77.6%) respecte als pacients sense invasió perineural (SG a 5 anys 84.8%). HR 1.58, IC 95% (0.75-3-35), p 0.225.

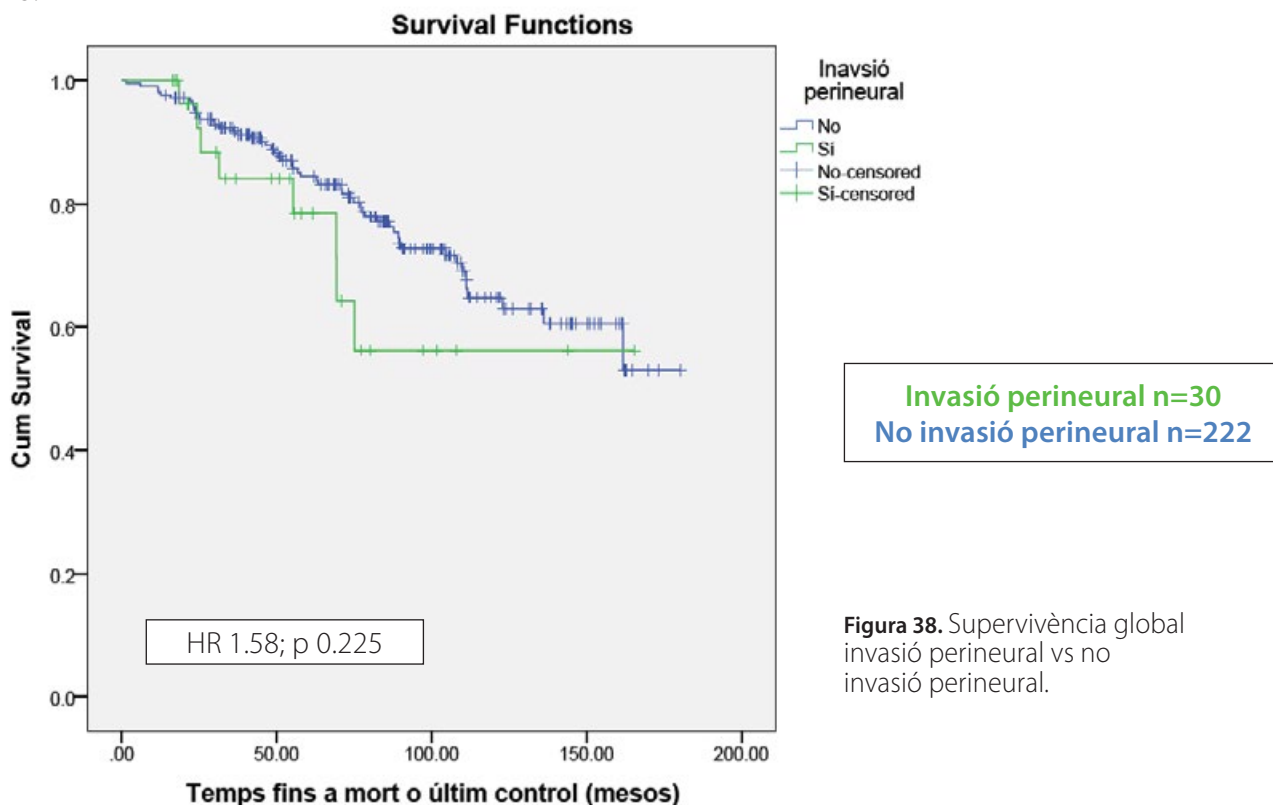


Figura 38. Supervivència global invasió perineural vs no invasió perineural.

Pel que fa a la supervivència càncer específica, la invasió perineural augmenta el risc de mortalitat per càncer amb significació estadística. SCE a 5 anys en invasió perineural del 78% vs 90% en no invasió perineural. HR 2.9; IC 95% (1.1 – 7.4) **p 0.022**.

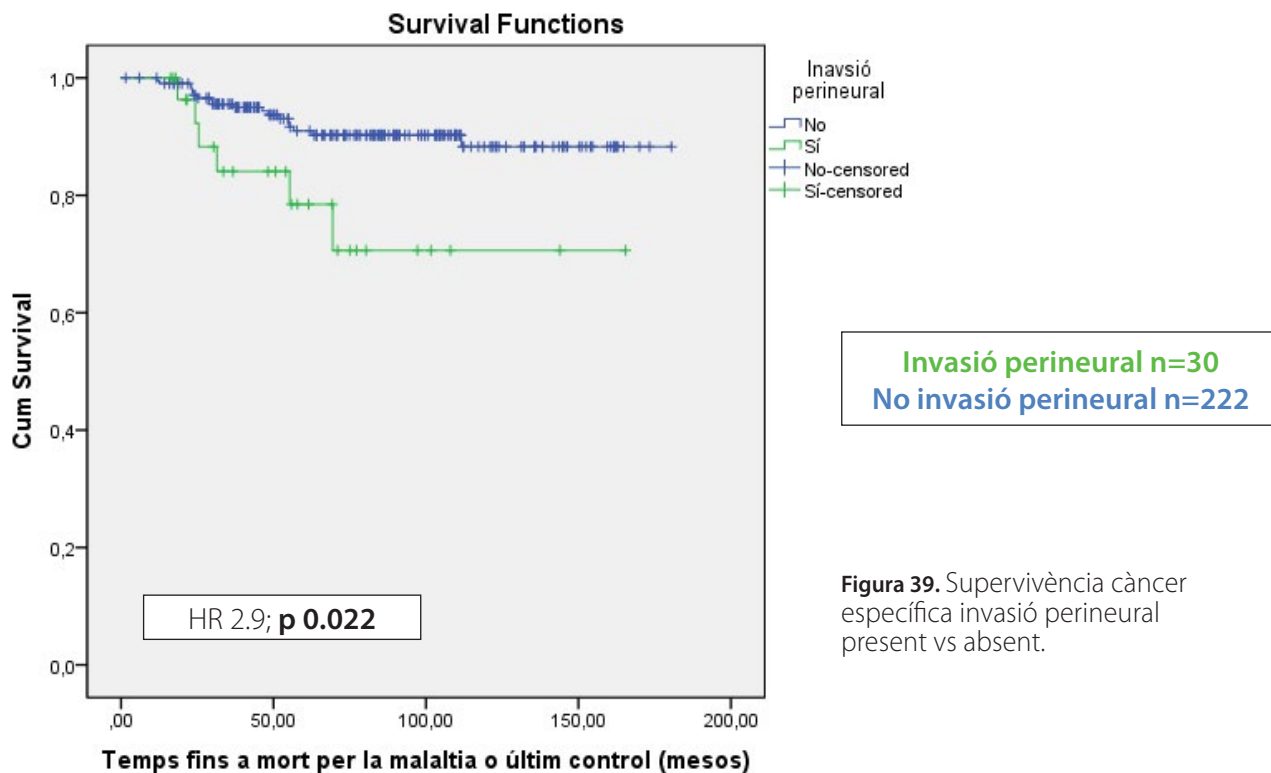


Figura 39. Supervivència càncer específica invasió perineural present vs absent.

La invasió perineural presenta pitjor pronòstic estadísticament significatiu en supervivència lliure de recaiguda amb SLR a 5 anys del 71% vs SLR a 5 anys 86% si no hi ha invasió perineural. HR 2.51, IC 95% (1.14 – 5.52) **p 0.022**.

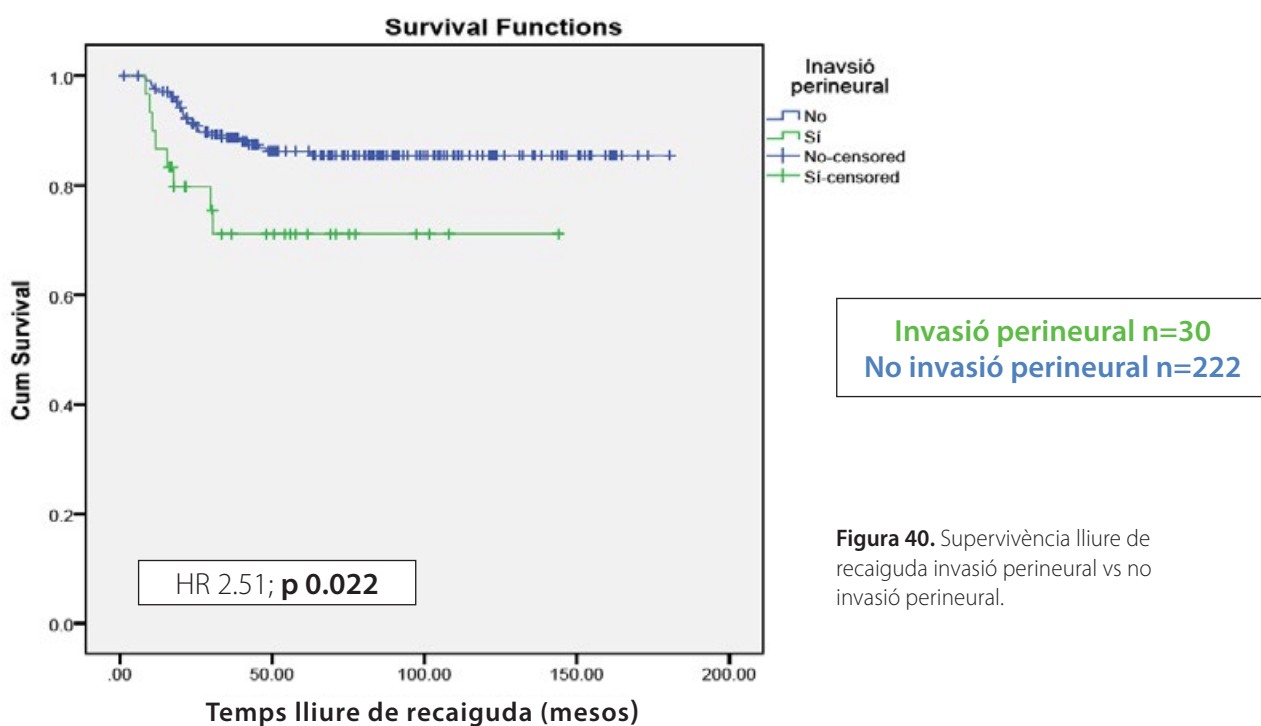


Figura 40. Supervivència lliure de recaiguda invasió perineural vs no invasió perineural.

4.6.7 INVASIÓ ANGIOLIMFÀTICA

No s'han objectivat diferències en supervivència global en els pacients sense invasió angiolímfàtica en la peça tumoral (SG a 5 anys 87.2%) respecte als pacients amb invasió angiolímfàtica (SG a 5 anys 84%). HR 0.77, IC 95% (0.38 – 1.55) p 0.48.

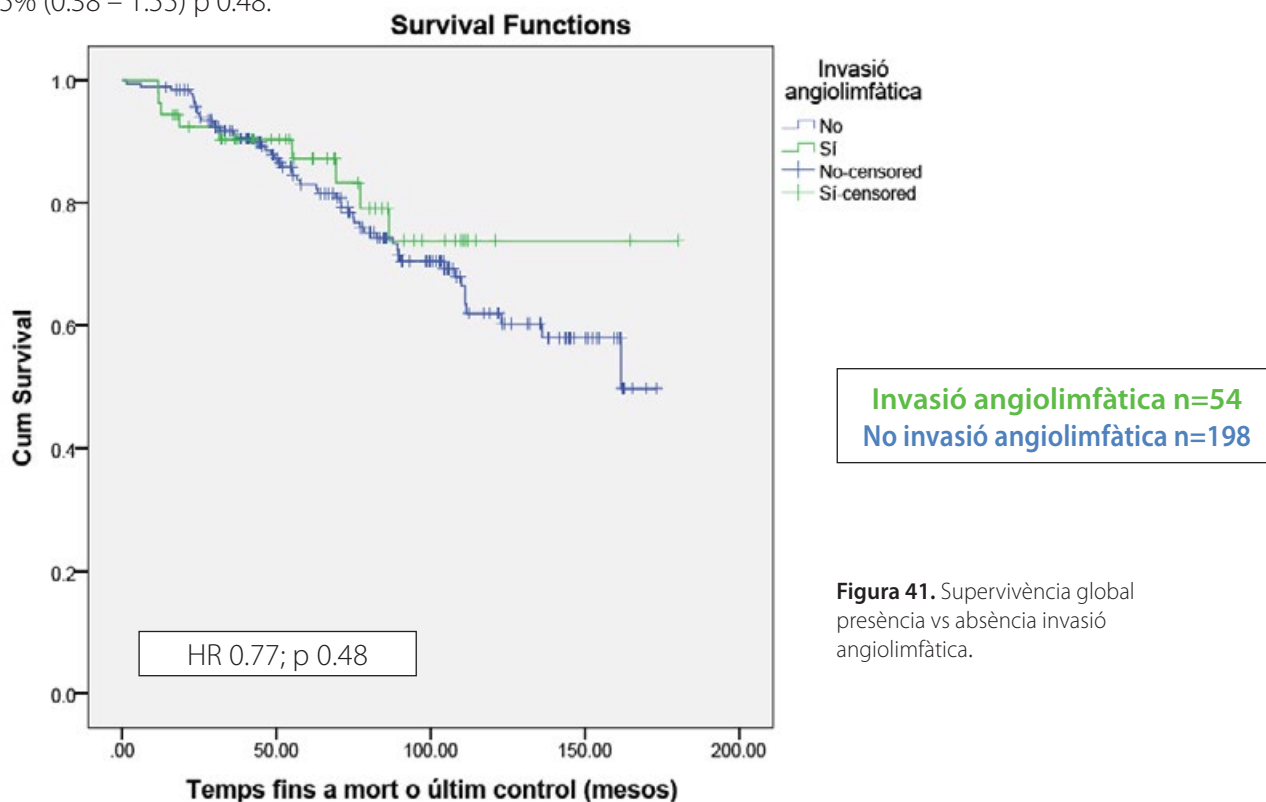


Figura 41. Supervivència global presència vs absència invasió angiolímfàtica.

En el càlcul de supervivència càncer específica no hi ha diferències entre la presència d'invasió angiolímfàtica (SCE a 5 anys 88.4%) vs l'absència d'invasió angiolímfàtica al diagnòstic (SCE a 5 anys 89.6%). HR 1.35; IC 95% (0.53 -3.42) p 0.51.

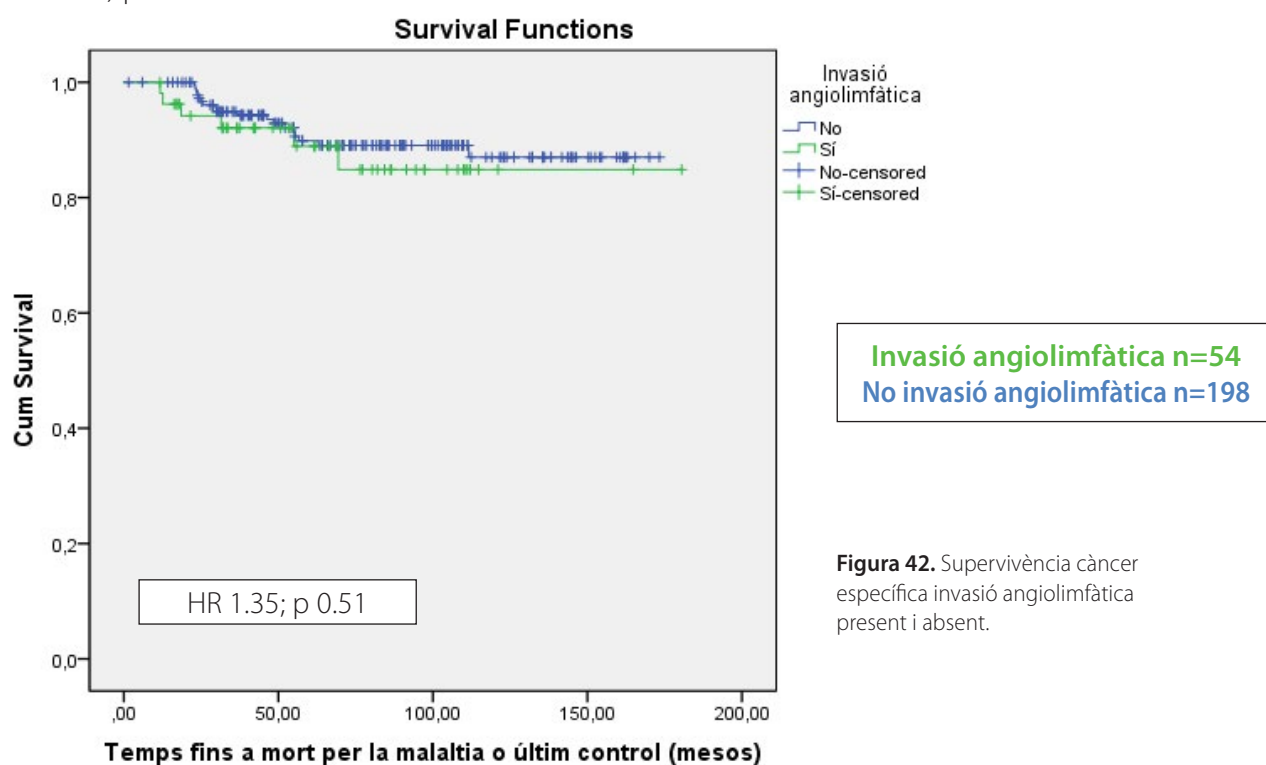


Figura 42. Supervivència càncer específica invasió angiolímfàtica present i absent.

No s'han objectivat diferències en supervivència lliure de recaiguda respecte la presència d'invasió angiolimfàtica (SLR a 5 anys 83.6%) vs l'absència d'invasió angiolimfàtica (SLR a 5 anys 87.2%). HR 0.90, IC 95% (0.39 – 2.06) p 0.809.

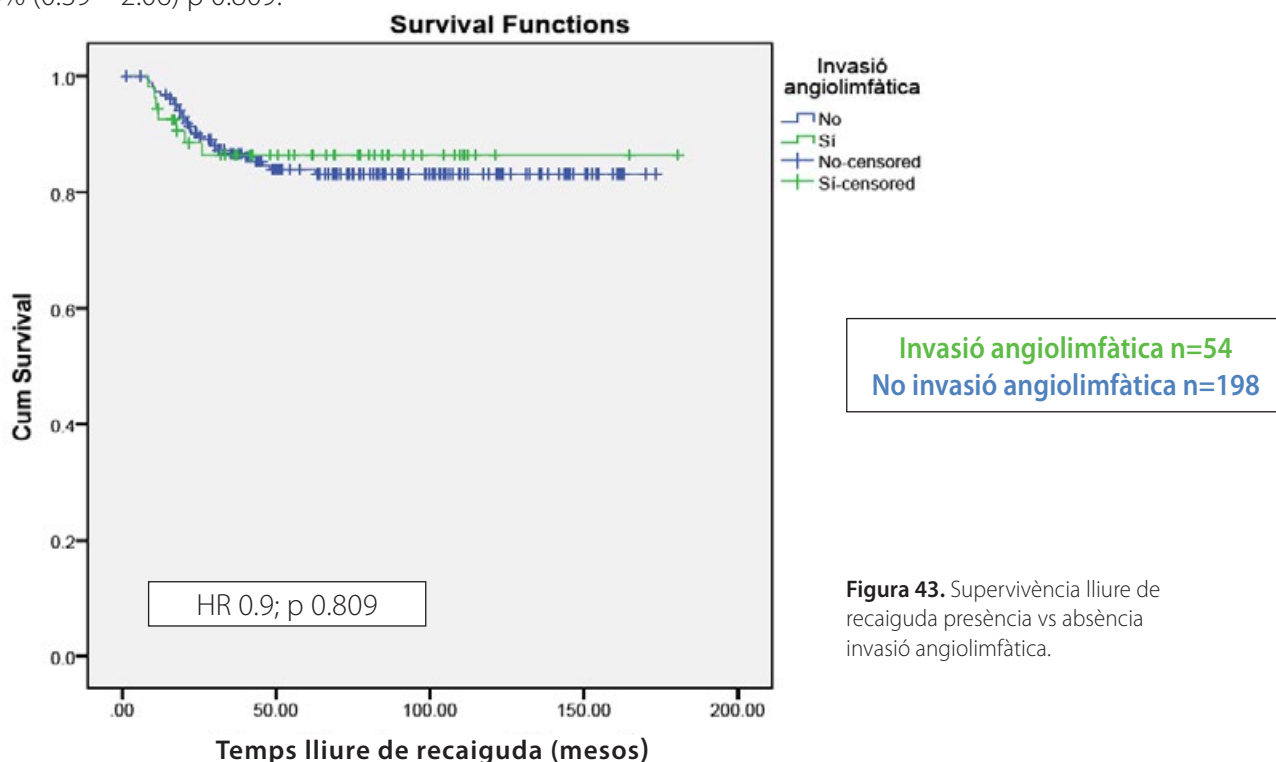


Figura 43. Supervivència lliure de recaiguda presència vs absència invasió angiolimfàtica.

4.6.8 LIMFADENECTOMIA

S'han observat diferències significatives en supervivència global amb pitjor pronòstic en els pacients en els que s'han ressecat <12 ganglis a la peça quirúrgica (SG a 5 anys 57.5%) respecte als pacients amb >de 12 ganglis a la peça quirúrgica (SG a 5 anys 84%). HR 2.2, IC 95% (1.12-4.34) p 0.02.

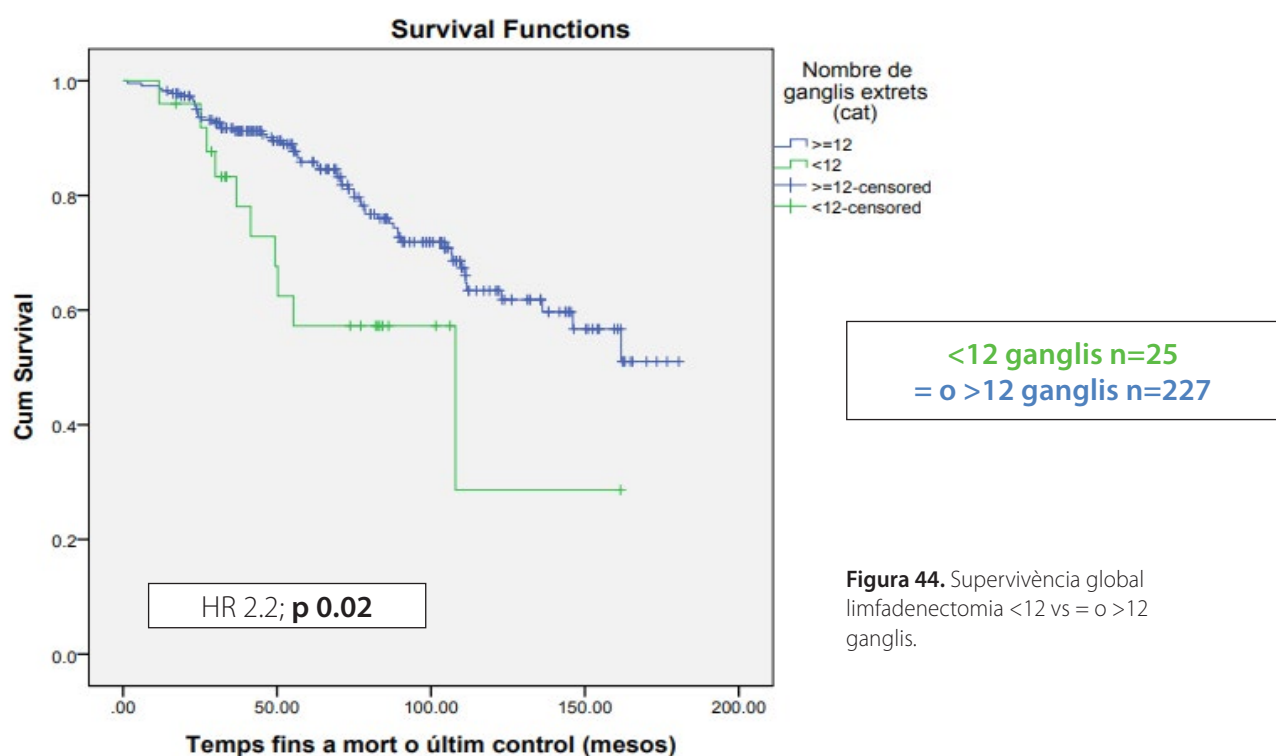


Figura 44. Supervivència global limfadenectomia <12 vs = o >12 ganglis.

La supervivència càncer específica en la limfadenectomia <12 ganglis a 5 anys és del 74% respecte el 89.6% en limfadenectomia >12 ganglis. Aquestes diferències es troben al límit de la significació estadística. HR 2.4; IC 95% (0.9 -6.37) p 0.07.

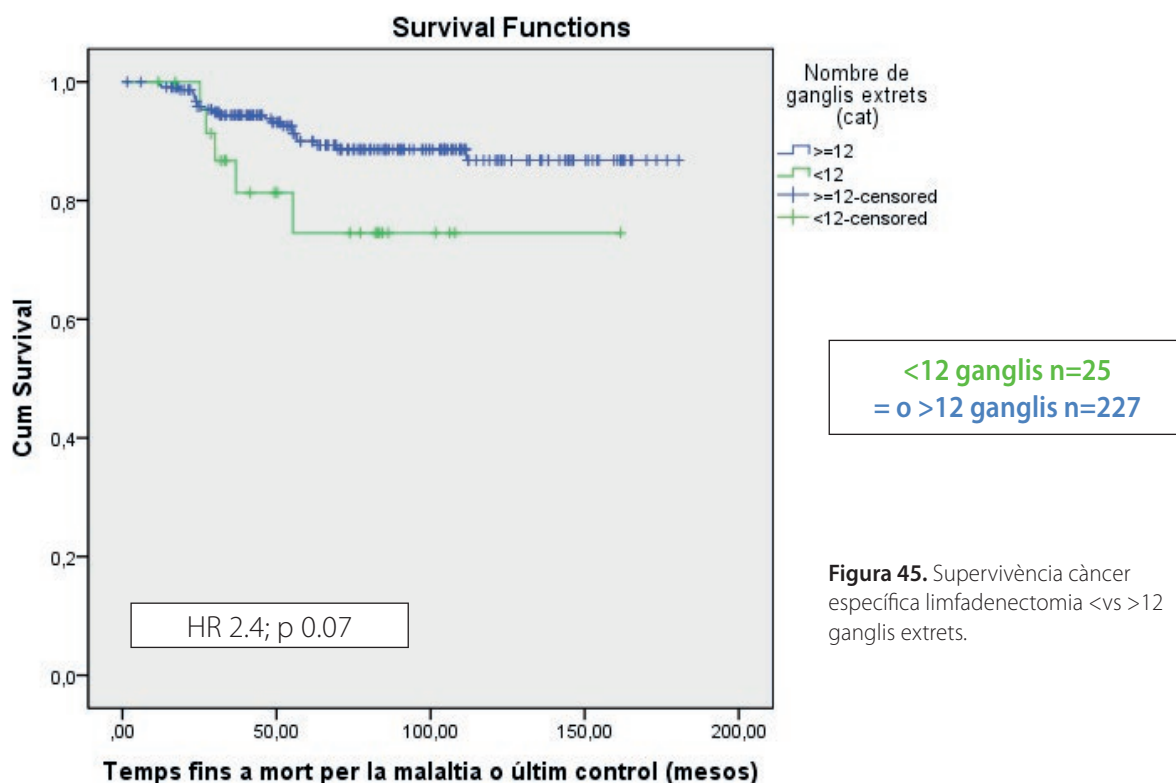


Figura 45. Supervivència càncer específica limfadenectomia <vs >12 ganglis extrets.

Els pacients amb limfadenectomia <12 ganglis presenten una SLR a 5 anys del 69.2%, en els pacients amb limfadenectomia >12 ganglis la SLR a 5 anys ha estat del 84%, les diferències es troben al límit de la significació estadística. HR 2.09, IC 95% 0.92 – 4.73, p 0.076.

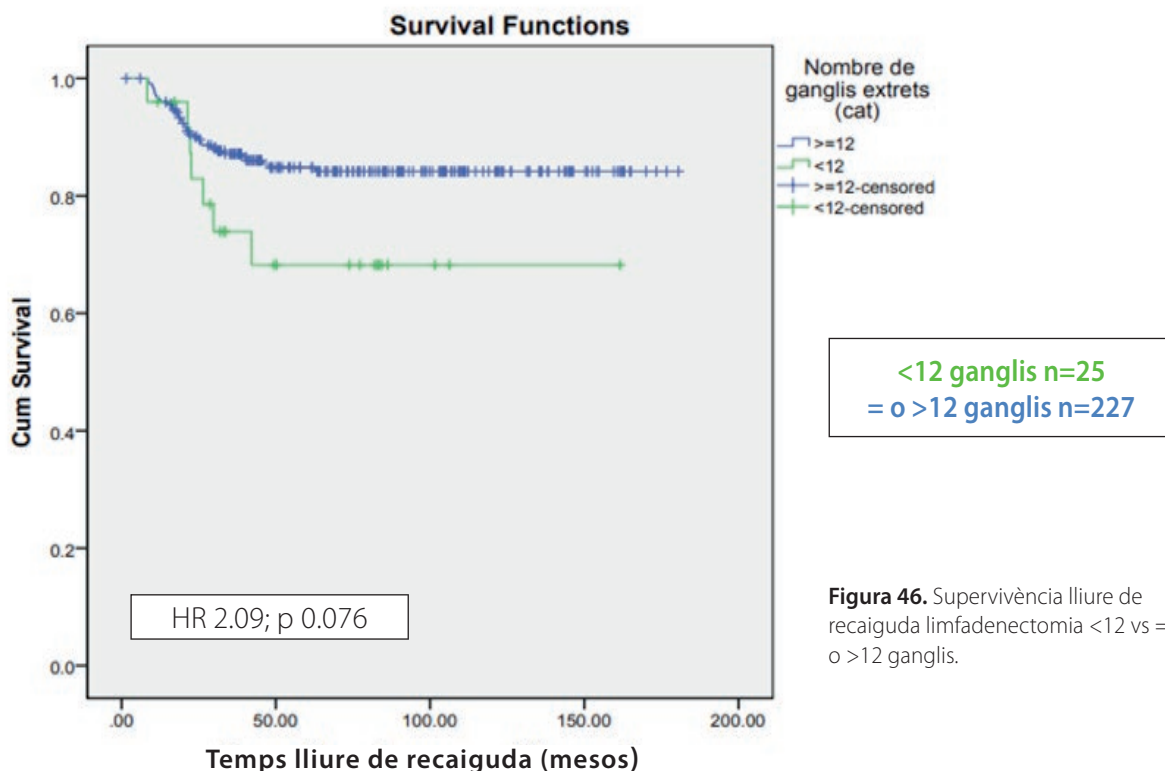


Figura 46. Supervivència lliure de recaiguda limfadenectomia <12 vs = o >12 ganglis.

4.6.9 LATERALITAT

No s'han observat diferències estadísticament significatives en el còlon esquerre (SG a 5 anys 76.4%) respecte al còlon dret (SG a 5 anys 90.8%). HR 1.45, IC 95% (0.87 -2.40) p 0.146.

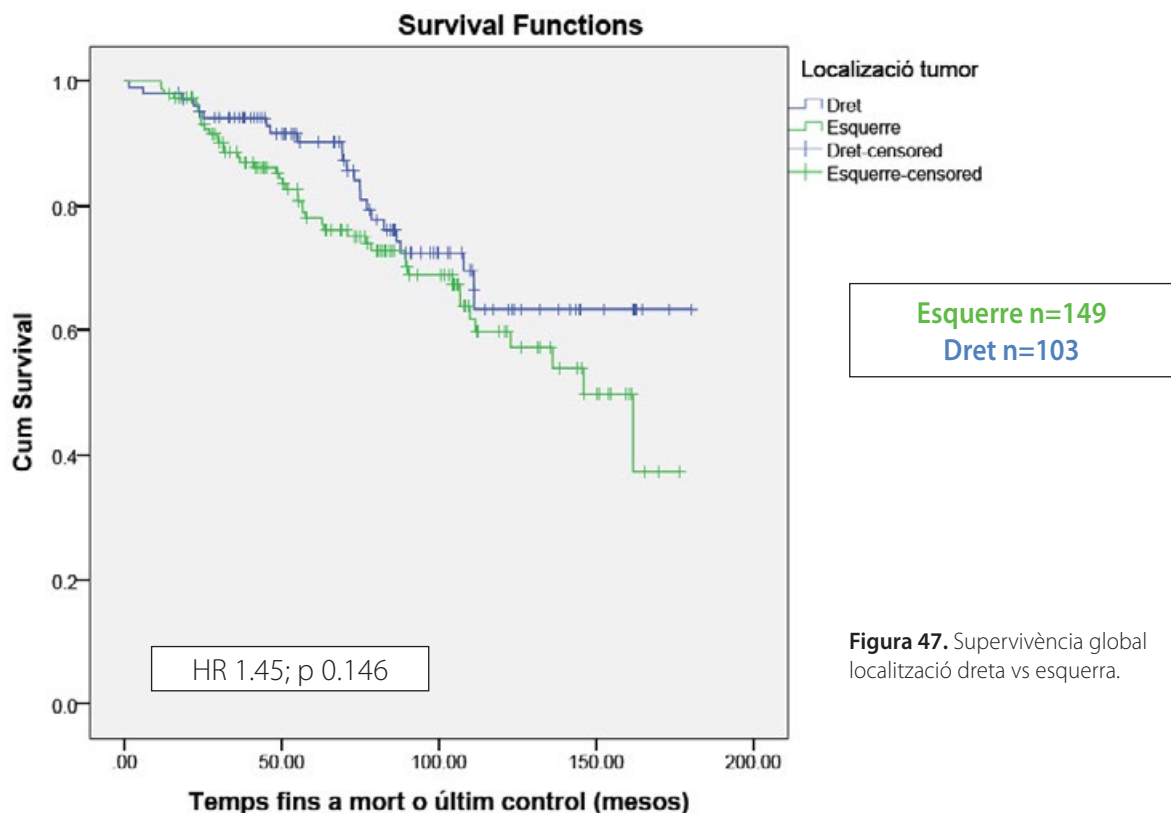


Figura 47. Supervivència global localització dreta vs esquerra.

S'han objectivat diferències en la mortalitat càncer específica en el còlon esquerre presentant pitjor pronòstic en mortalitat càncer específica (SCE a 5 anys 85%) respecte al dret (SCE a 5 anys 90%). HR 2.58; IC 95% (1.04 – 6.4) p 0.04.

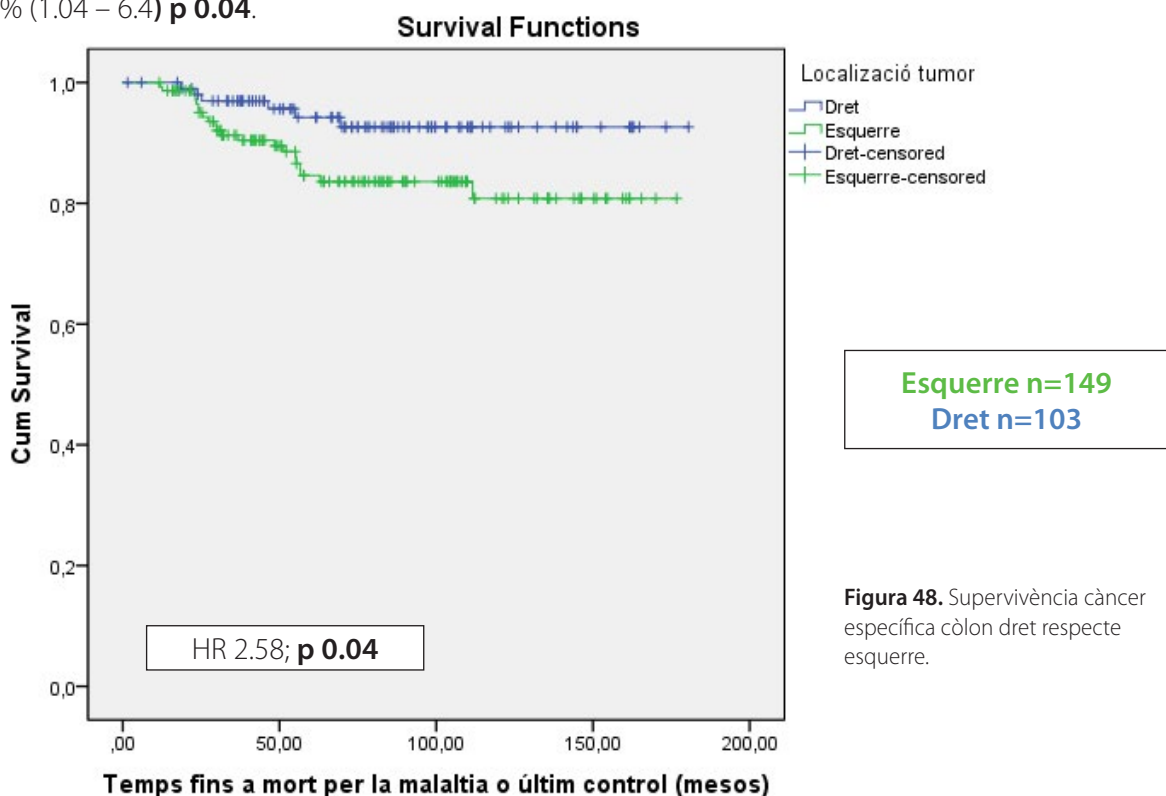


Figura 48. Supervivència càncer específica còlon dret respecte esquerra.

No s'han observat diferències estadísticament significatives en supervivència lliure de recaiguda en el còlon esquerre (SLR a 5 anys 80%) respecte al dret (SLR a 5 anys 89.5%), tot i que en el còlon esquerre presenta pitjor pronòstic al límit de la significació estadística. HR 1.94, IC 95% (0.97 – 3.89) p 0.06.

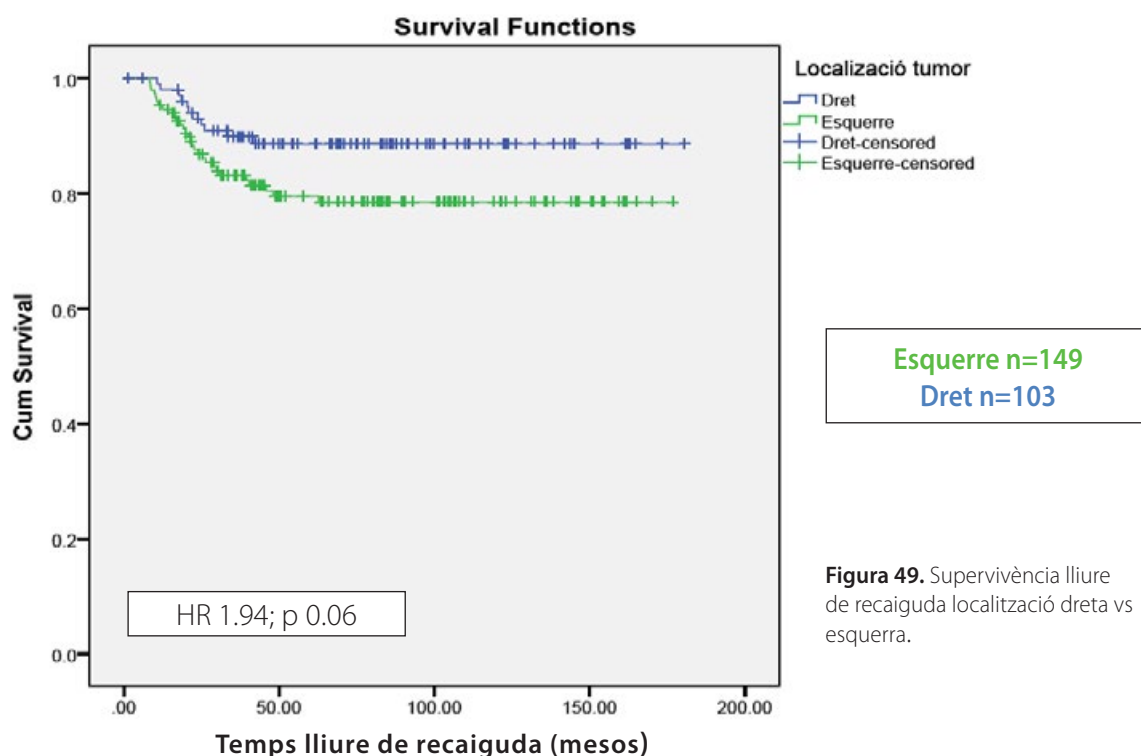


Figura 49. Supervivència lliure de recaiguda localització dreta vs esquerra.

4.6.10 GÈNERE

La SG a 5 anys en homes és del 79% i en les dones del 88.5%, però aquestes diferències no són estadísticament significatives. HR 1.14, IC 95% (0.86 – 2.29) p 0.16.

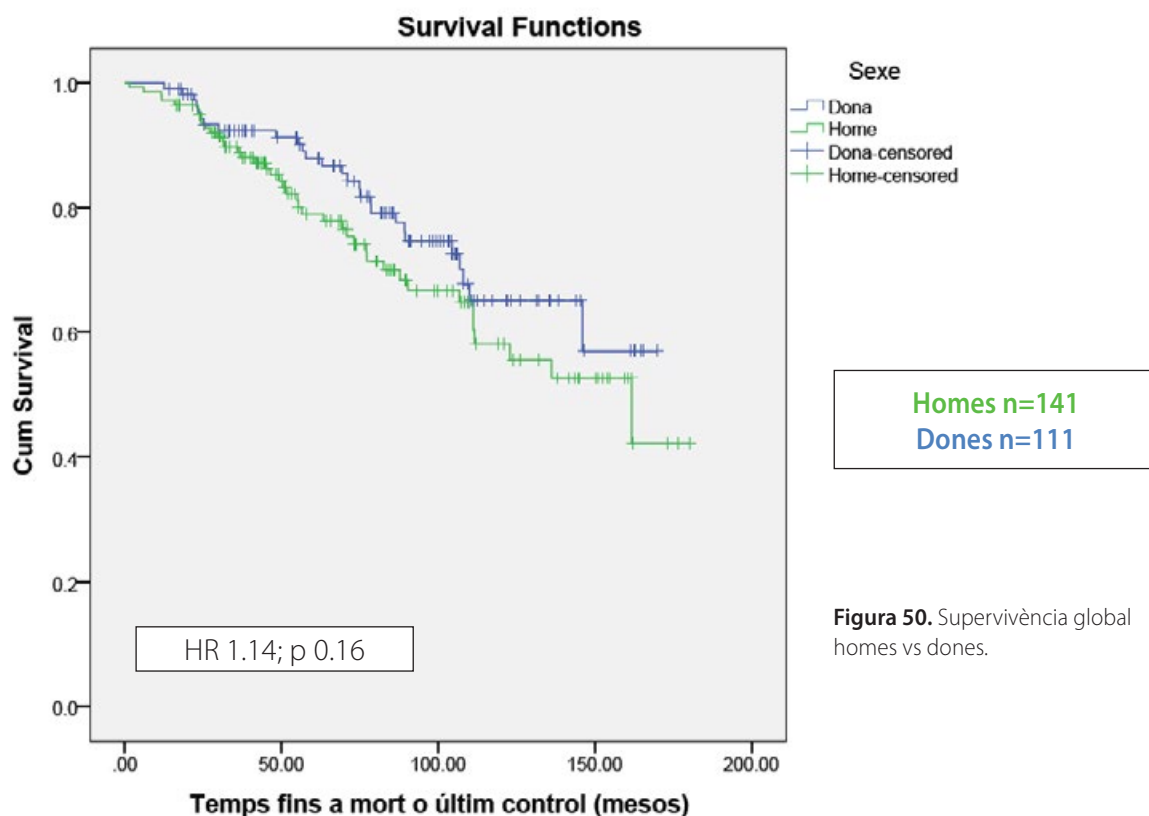


Figura 50. Supervivència global homes vs dones.

No hi ha diferències en supervivència càncer específica en homes (SCE a 5 anys 87%) respecte a dones (SCE a 5 anys 90.8%). HR 1.26; IC 95% (0.58- 2.73) p 0.54.

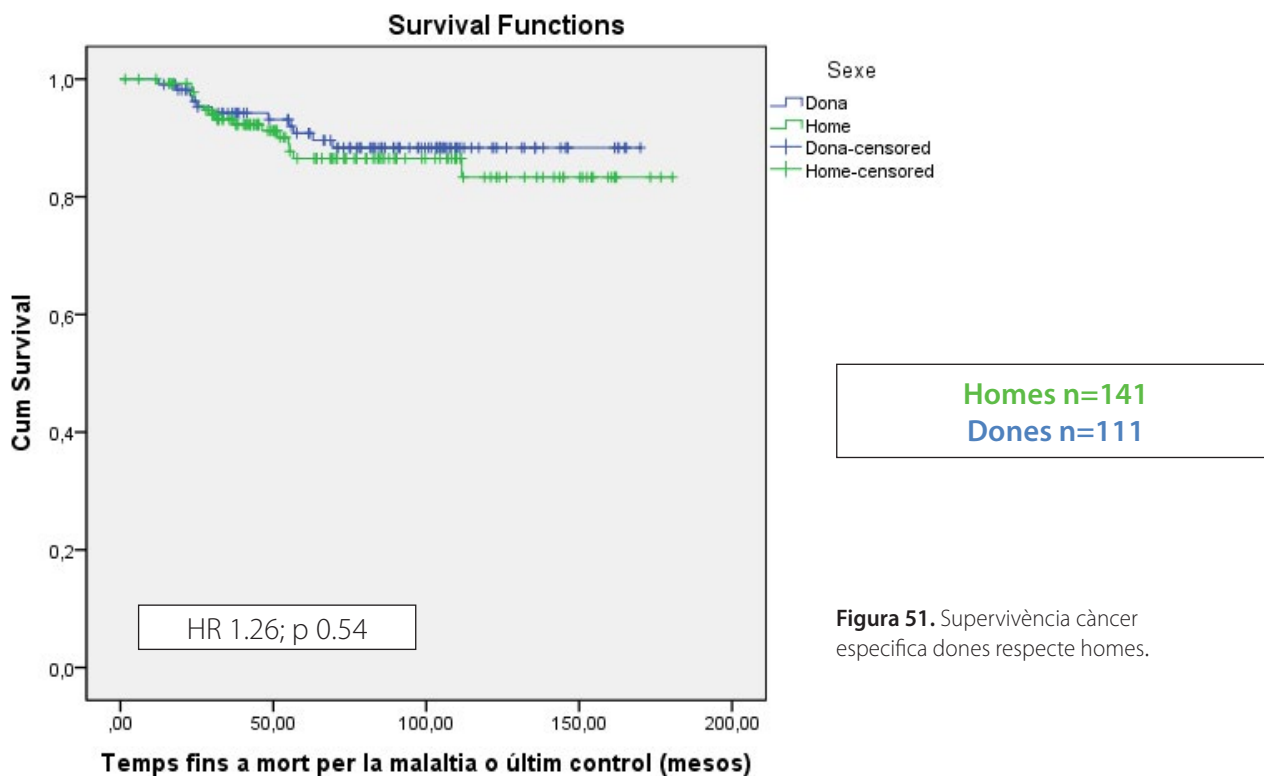


Figura 51. Supervivència càncer específica dones respecte homes.

Tampoc s’han observat diferències en supervivència lliure de recaiguda segons el gènere amb SLR a 5 anys del 84% tant en homes com en dones. HR 1.01, IC 95% (0.54 – 1.88) p 0.97.

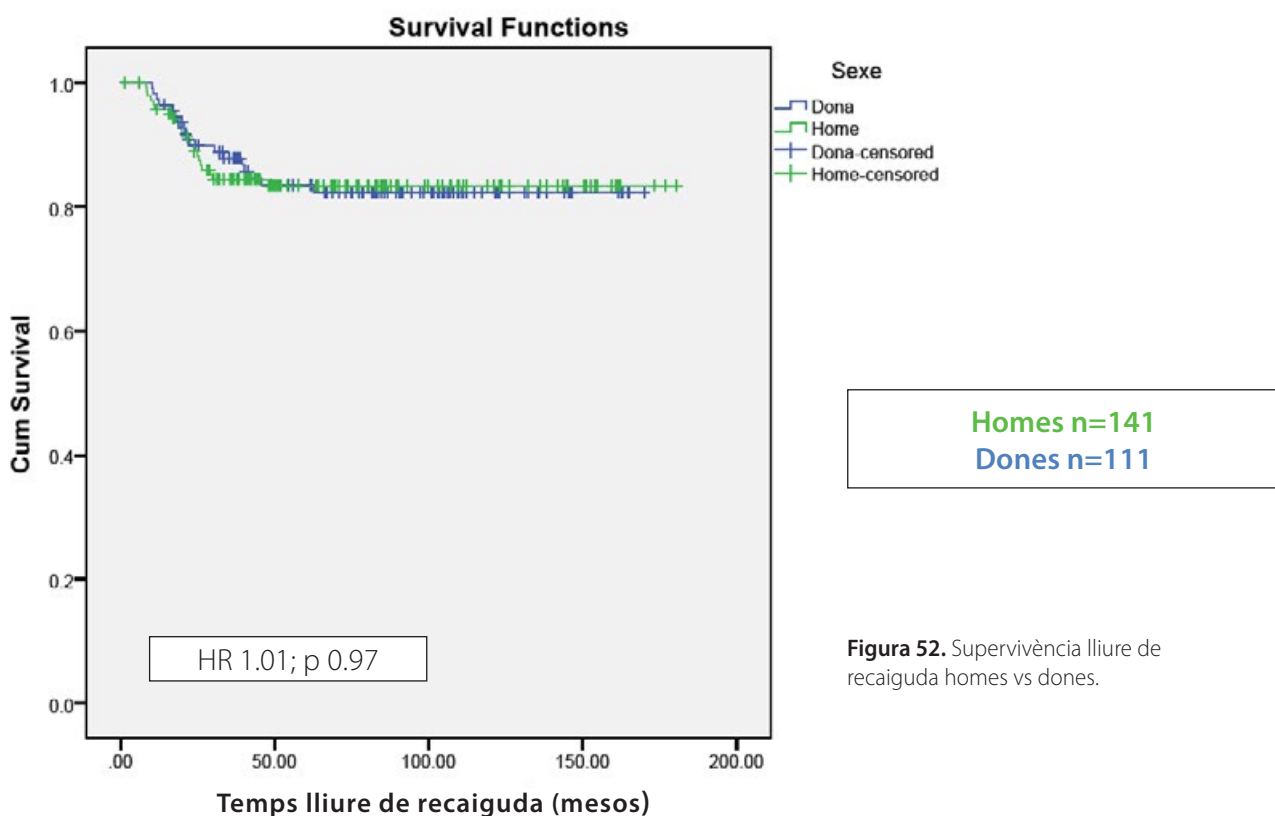


Figura 52. Supervivència lliure de recaiguda homes vs dones.

4.6.11 HISTOLOGIA MUCINOSA

No s'han observat diferències en supervivència global en tumor amb diferenciació mucinosa (SG a 5 anys 76%) respecte no diferenciació mucinosa (SG a 5 anys 84.8%). HR 1.32, IC 95% (0.73 – 2.39) p 0.34.

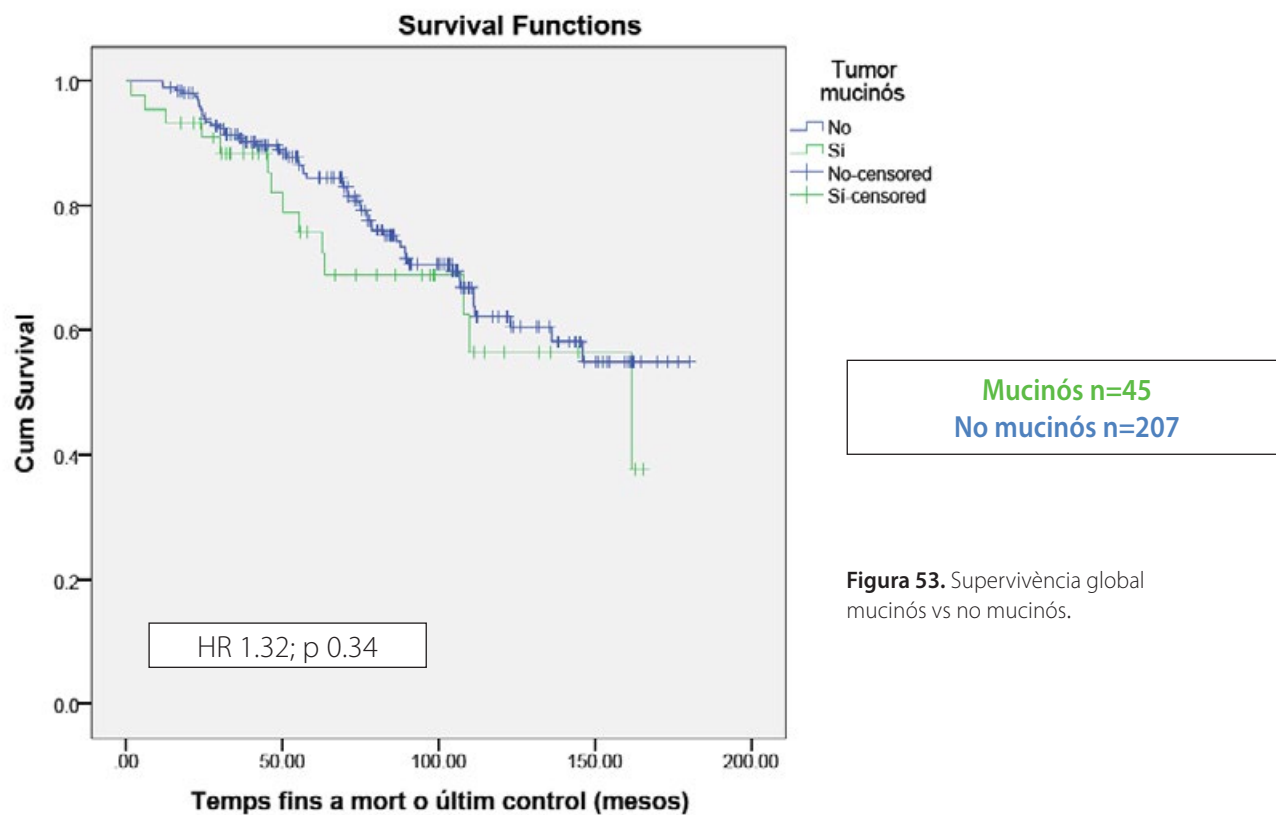


Figura 53. Supervivència global mucinós vs no mucinós.

No s'han observat diferències en supervivència càncer específica en la presència de diferenciació mucinosa (SCE a 5 anys 86%) respecte no diferenciació mucinosa (SCE a 5 anys 89.6%). HR 1.45; IC 95% (0.58 -3.59) p 0.42.

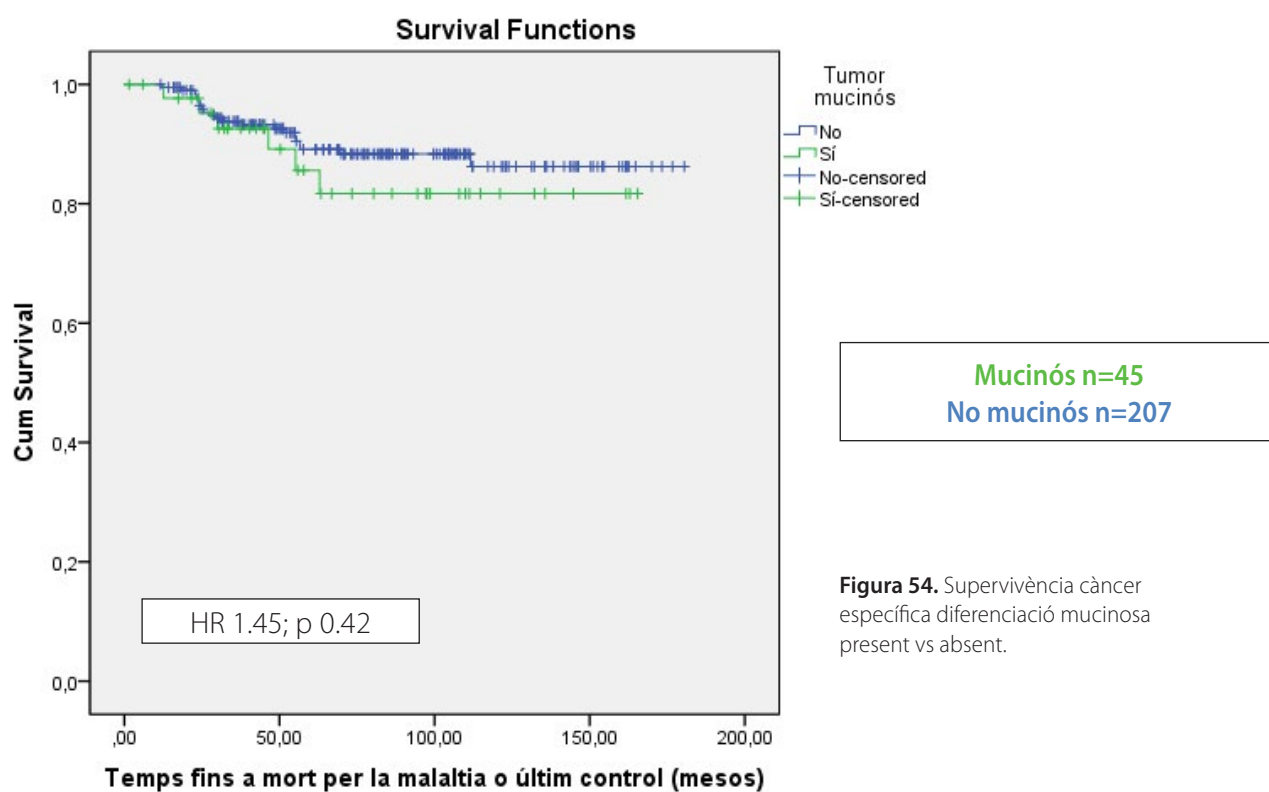


Figura 54. Supervivència càncer específica diferenciació mucinosa present vs absent.

Tampoc s'han observat diferències en supervivència lliure de recaiguda en diferenciació mucinosa (SLR a 5 anys 80%) vs no mucinosa (SLR a 5 anys 84%). HR 1.43, IC 95% (0.68 – 3) p 0.34.

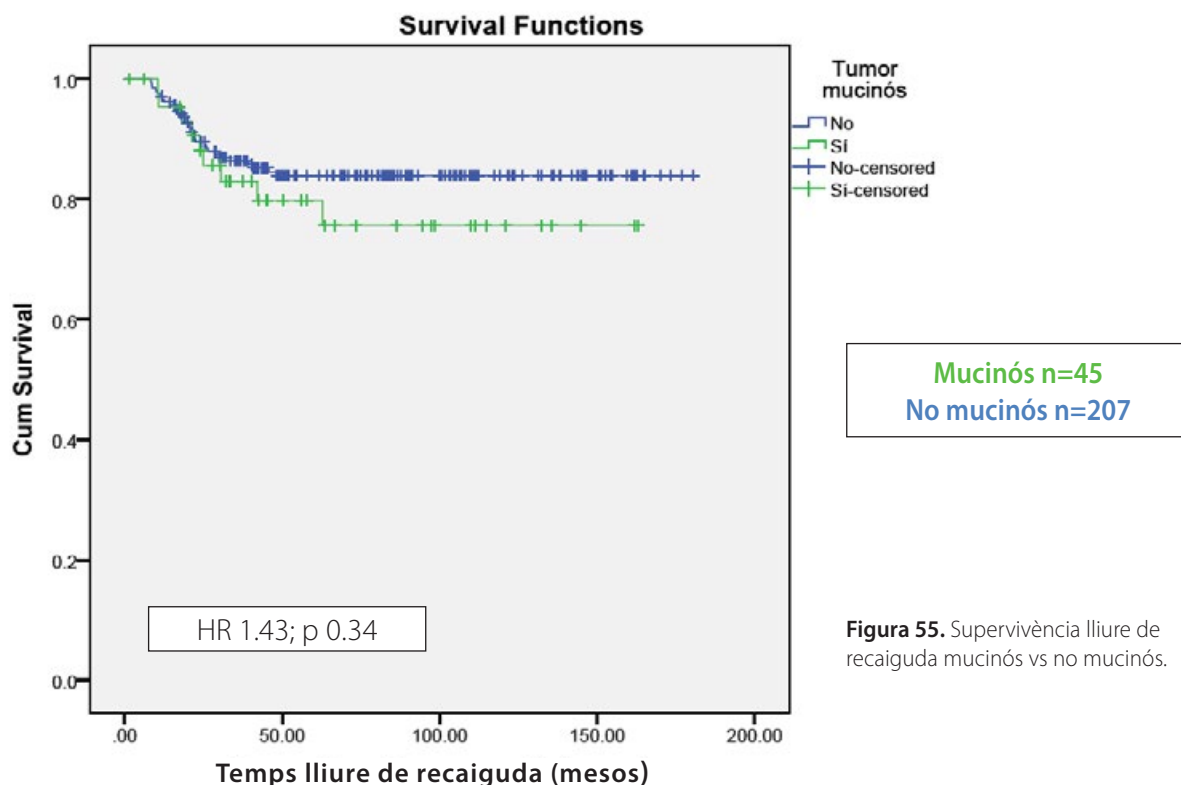


Figura 55. Supervivència lliure de recaiguda mucinos vs no mucinos.

4.6.12 CEA

S'han observat diferències significatives amb pitjor pronòstic en SG els pacients amb CEA >5 al diagnòstic (SG a 5 anys 70%) respecte als pacients amb CEA <5 al diagnòstic (SG a 5 anys 91%). HR 2.30, IC 95% (1.38 – 3.82) p 0.001.

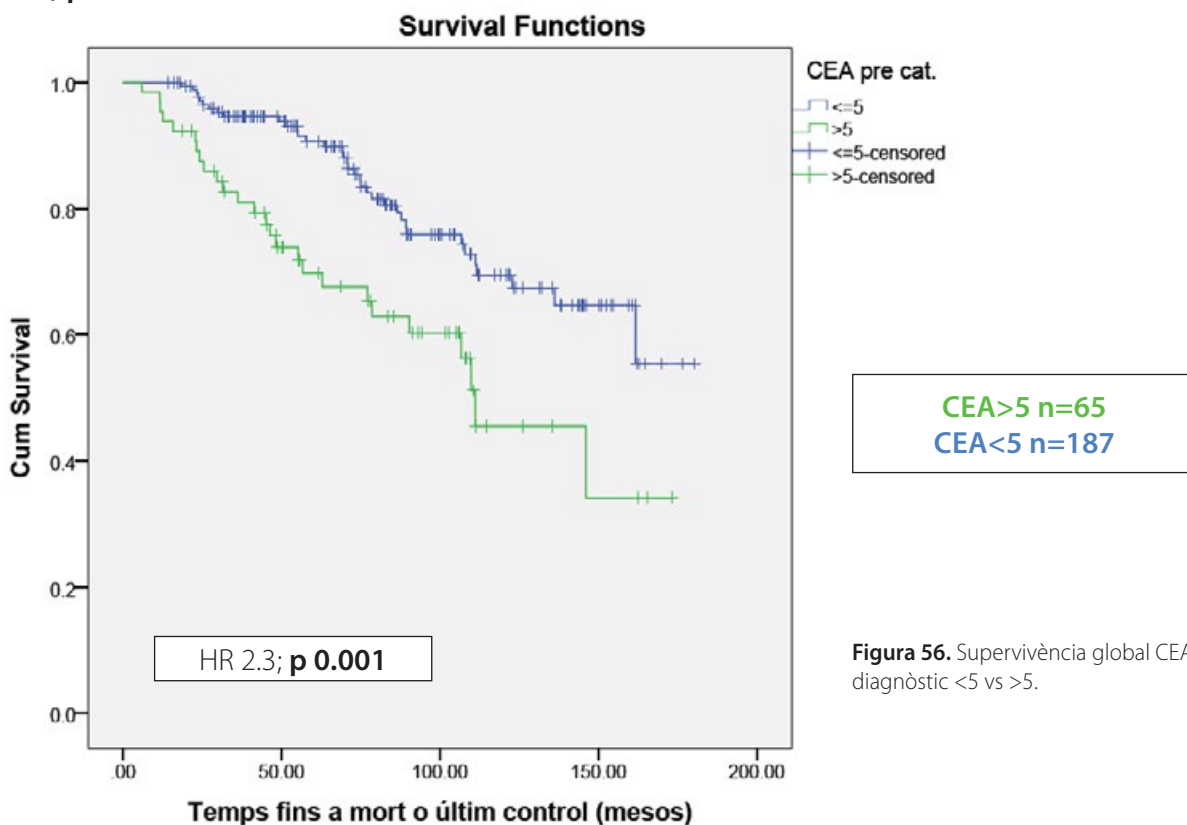


Figura 56. Supervivència global CEA diagnòstic <5 vs >5.

El CEA >5 al diagnòstic també es confirma com a factor de mal pronòstic estadísticament significatiu amb augment de la mortalitat càncer específica (SCE a 5 anys 78.6%) respecte CEA <5 (SCE a 5 anys 94%). HR 3.67; IC 95% (1.64 – 8.2) **p 0.02**.

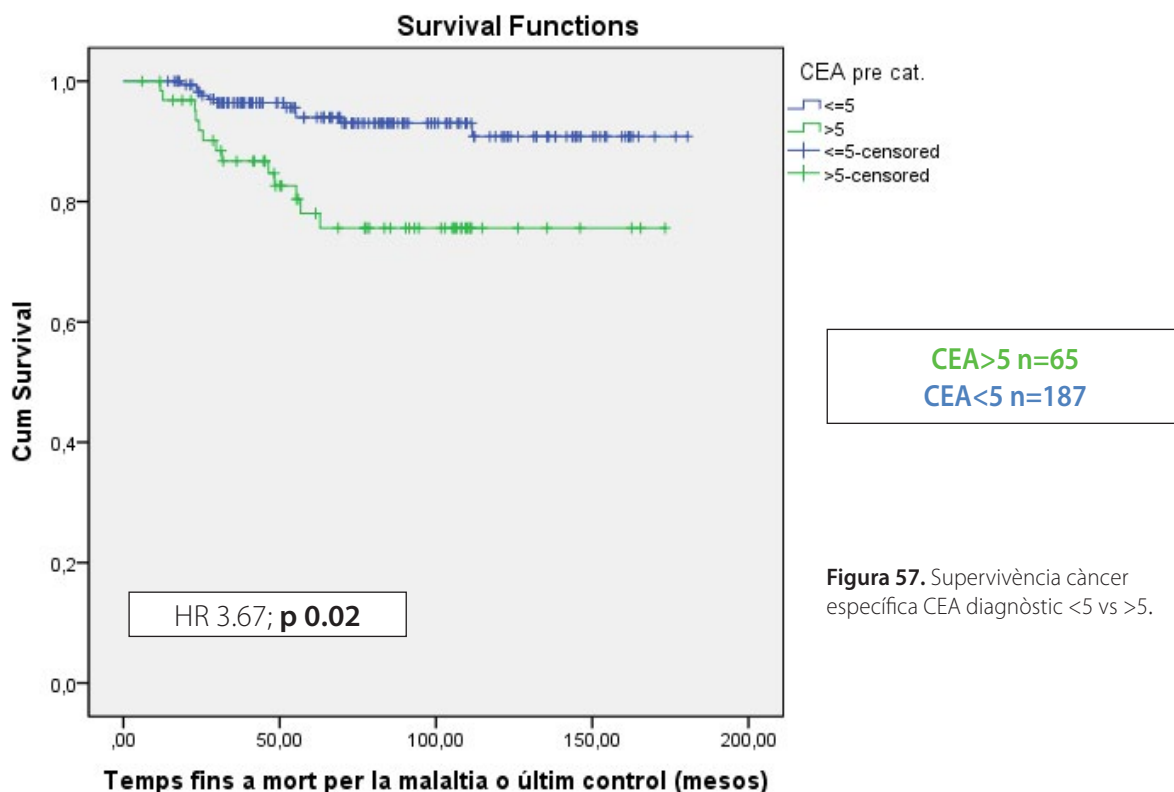


Figura 57. Supervivència càncer específica CEA diagnòstic <5 vs >5.

També s'ha objectivat pitjor pronòstic en recaiguda en CEA >5 al diagnòstic (SLR a 5 anys 70%) respecte a CEA<5 al diagnòstic (SLR a 5 anys 90%). HR 3.32, IC 95% 1.74 – 6.34, **p 0.001**.

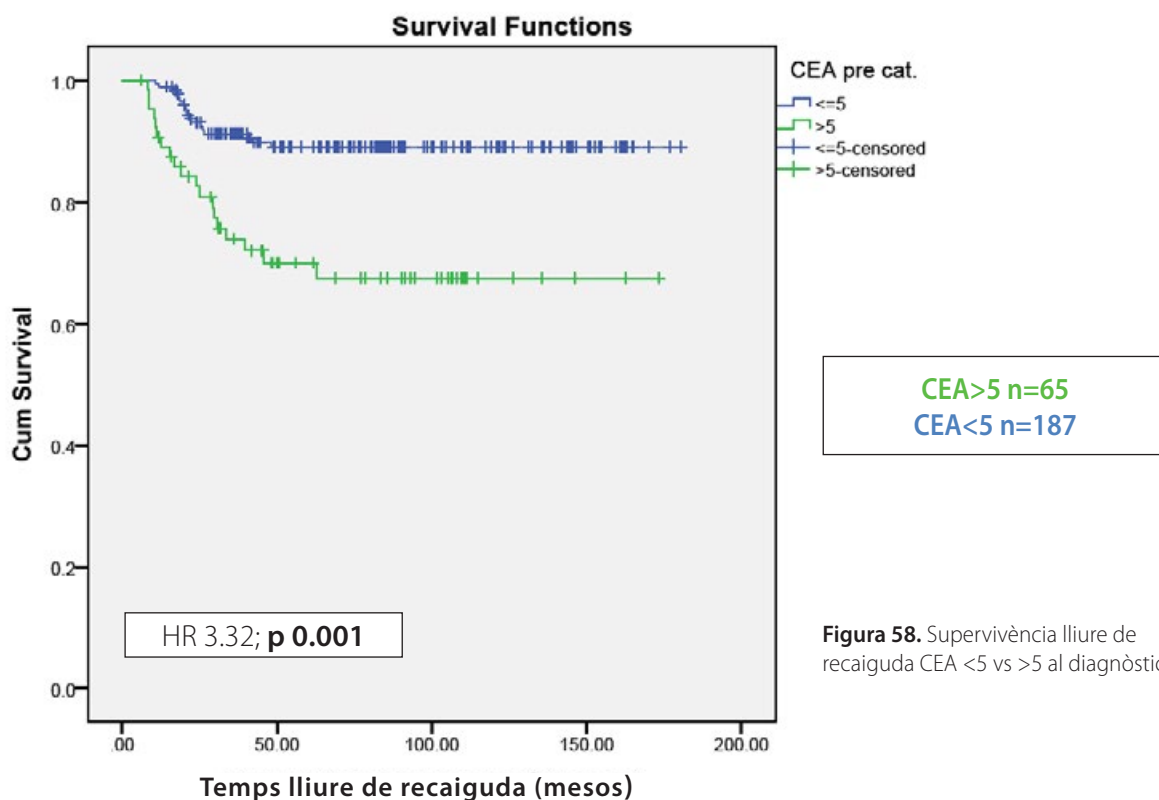


Figura 58. Supervivència lliure de recaiguda CEA <5 vs >5 al diagnòstic.

4.6.13 EDAT

L'edat és un factor de mal pronòstic en supervivència global, agafant com a punt de tall els 70 anys, la SG en majors de 70 anys a 5 anys és de 76.5% respecte de 88.4% en <70 anys sent la diferència estadísticament significativa. HR 3.5 (2.07- 6.15) **p <0.001**

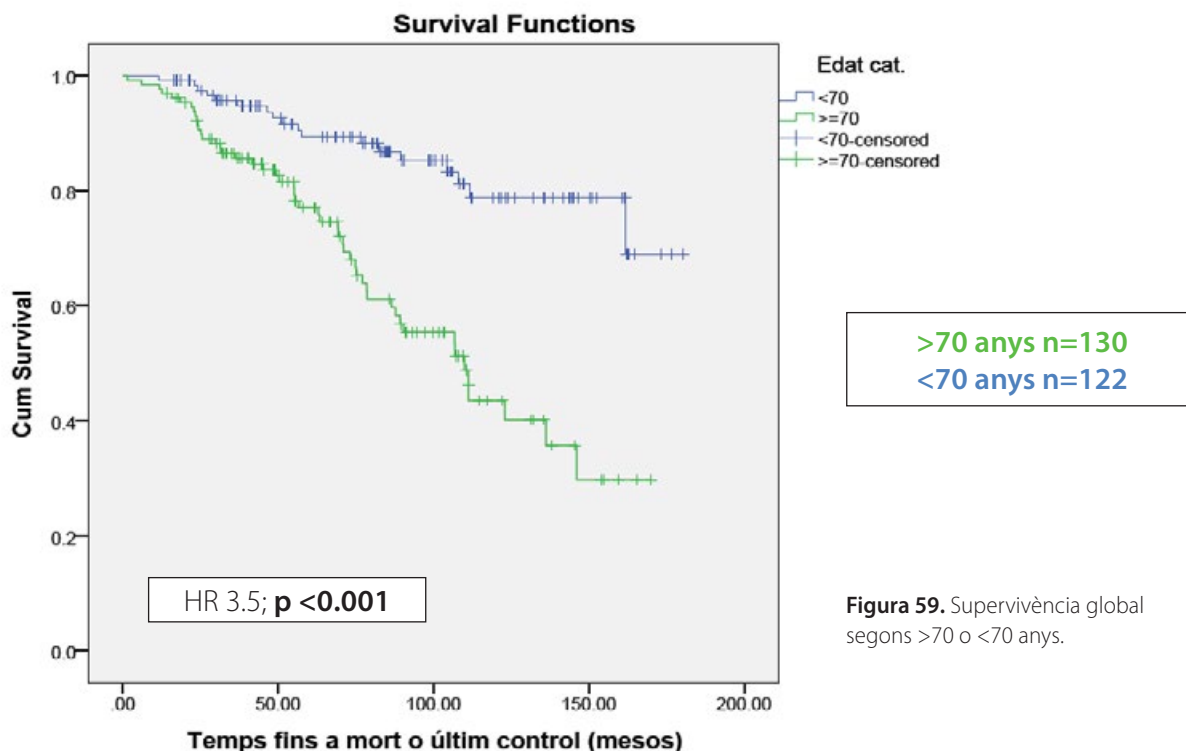


Figura 59. Supervivència global segons >70 o <70 anys.

Pel que fa a supervivència càncer específica no hi ha diferències entre els pacients >70 anys (SCE a 5 anys de 85%) respecte als <de 70 anys (SCE a 5 anys de 91%). HR 1.86; IC 95% (0.85 -4.08) p 0.119.

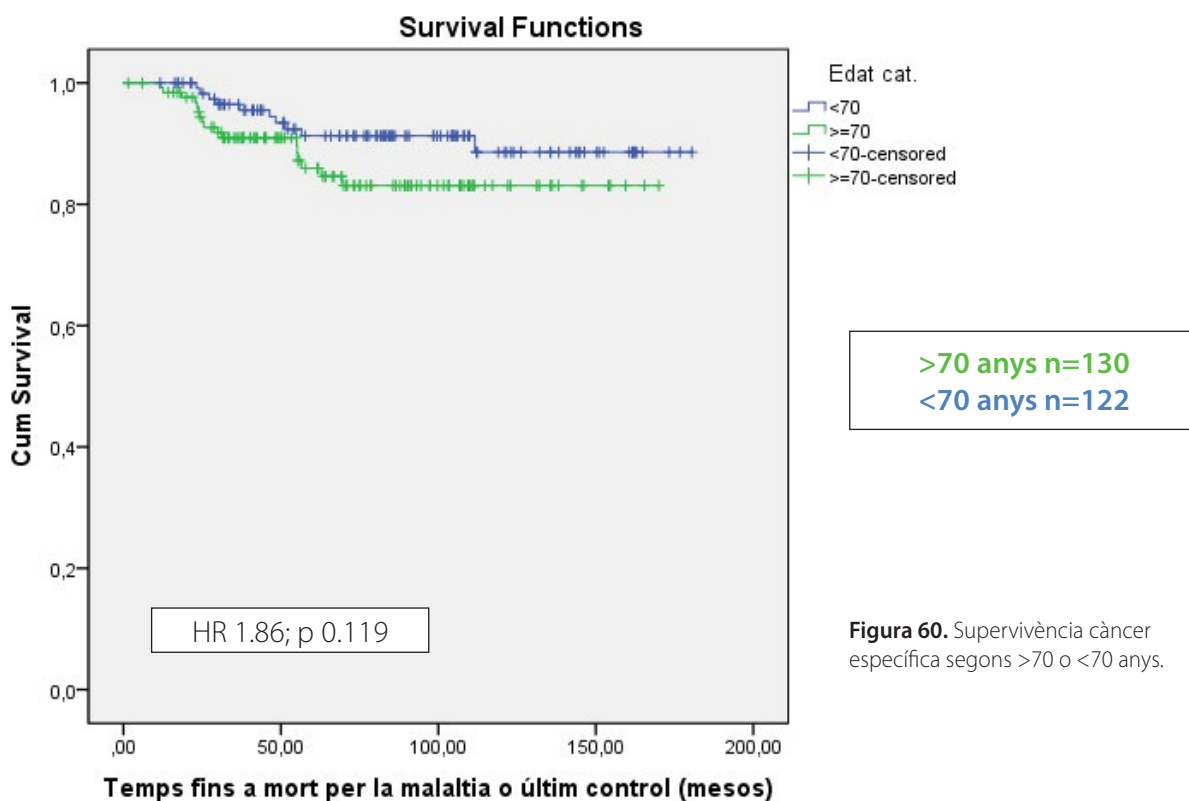


Figura 60. Supervivència càncer específica segons >70 o <70 anys.

Tampoc s'han observat diferències en supervivència lliure de recaiguda segons l'edat amb SLR a 5 anys del 83.5% en >70 anys i del 91.2% en <70 anys. HR 1.3 (0,73-2,56) p 0.32.

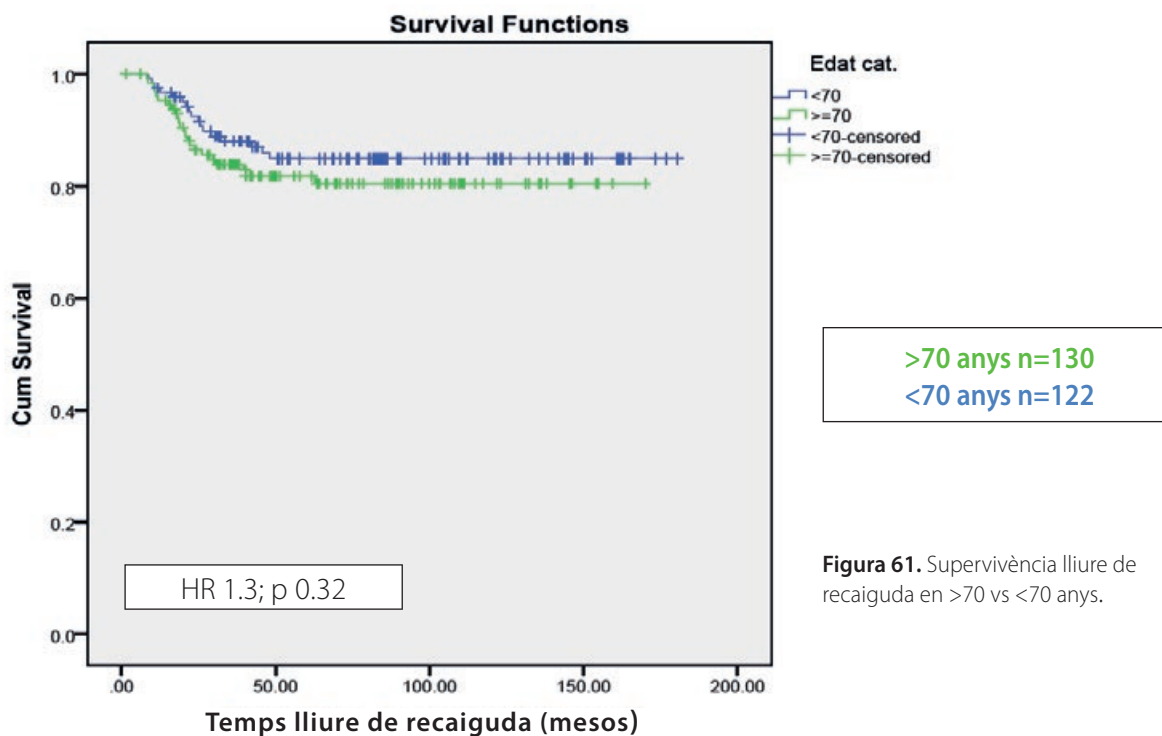


Figura 61. Supervivència lliure de recaiguda en >70 vs <70 anys.

SUPERVIVÈNCIA GLOBAL PER A CADA FACTOR PRONÒSTIC

Taula 8. Resum resultats anàlisis Kaplan-Meier i HR en Supervivència global segons cada factor pronòstic.

FACTORS		N	HR	p (IC 95%)
RISC	BAIX RISC	90	1	0.016
	ALT RISC	162	1.95 (1.1 -3.4)	
T	T3	198	1	0.033
	T4	53	1.76 (1.04 -2.77)	
OCLUSIÓ	NO	215	1	0.037
	SÍ	37	1.84 (1.03 -3.08)	
PERFORACIÓ	NO	235	1	0.314
	SÍ	17	1.53 (0.66 - 3.56)	
GRAU HISTOLÒGIC	BAIX	208	1	0.118
	ALT	44	1.54 (0.89 - 2.64)	
INVASIÓ VENOSA	NO	229	1	0.146
	SÍ	13	2.4 (0.73 - 7.84)	
INVASIÓ PERINEURAL	NO	212	1	0.225
	SÍ	30	1.58 (0.75 - 3.35)	
INVASIÓ ANGIOLIMFÀTICA	NO	188	1	0.48
	SÍ	54	0.77 (0.3 -1.5)	
LIMFADENECTOMIA	>12 GANGLIS	227	1	0.02
	<12 GANGLIS	25	2.2 (1.12 -4.34)	
LATERALITAT	DRET	103	1	0.146
	ESQUERRA	148	1.45 (0.8 -2.4)	
GÈNERE	DONA	111	1	0.16
	HOME	141	1.44 (0.8 -2.2)	
MUCINÓS	NO	207	1	0.34
	SÍ	45	1.32 (0.7 - 2.3)	
CEA	= o <5	176	1	0.001
	>5	65	2.3 (1.3 -3.8)	
EDAT	<70 anys	121	1	<0.001
	>70 anys	131	3.5 (2.07 - 6.15)	

Taula 9. Resum resultats anàlisis Kaplan-Meier i HR de Supervivència càncer específica segons cada factor pronòstic.

FACTORS		N	HR	p (IC 95%)
RISC	BAIX RISC ALT RISC	90 162	1 5.08 (1.5 -16.8)	0.008
T	T3 T4	198 53	1 3.03 (1.4 -6.54)	0.005
OCLUSIÓ	NO SÍ	215 37	1 2.2 (0.96 -5.4)	0.06
PERFORACIÓ	NO SÍ	235 17	1 2.58 (0.89 - 7.48)	0.079
GRAU HISTOLÒGIC	BAIX ALT	208 44	1 1.11 (0.42 - 2.95)	0.82
INVASIÓ VENOSA	NO SÍ	229 13	1 2.94 (0.68 - 12.73)	0.14
INVASIÓ PERINEURAL	NO SÍ	212 30	1 2.9 (1.1 - 7.4)	0.022
INVASIÓ ANGIOLIMFÀTICA	NO SÍ	188 54	1 1.35 (0.53 -3.42)	0.51
LIMFADENECTOMIA	>12 GANGLIS <12 GANGLIS	227 25	1 2.4 (0.9 -6.37)	0.07
LATERALITAT	DRET ESQUERRA	103 148	1 2.58 (1.04 -6.4)	0.04
GÈNERE	DONA HOME	111 141	1 1.26 (0.58 -2.73)	0.54
MUCINÓS	NO SÍ	207 45	1 1.45 (0.58 - 3.59)	0.42
CEA	= o <5 >5	176 65	1 3.67 (1.64 -8.2)	0.02
EDAT	<70 anys >70 anys	121 131	1 1.86 (0.85 - 4.08)	0.119

Taula 10. Resum resultats Kaplan- Meier i HR per SLR per a cada factor pronòstic.

FACTORS		N	HR	p (IC 95%)
RISC	BAIX RISC ALT RISC	90 162	1 4.59 (1.79 -11.72)	0.001
T	T3 T4	198 53	1 2.38 (1.24 -4.5)	0.009
OCLUSIÓ	NO SÍ	215 37	1 2.86 (1.45 -5.64)	0.002
PERFORACIÓ	NO SÍ	235 17	1 2.2 (0.8 - 5.63)	0.098
GRAU HISTOLÒGIC	BAIX ALT	208 44	1 1.075 (0.47 - 2.43)	0.86
INVASIÓ VENOSA	NO SÍ	229 13	1 1.324 (0.31 - 5.52)	0.7
INVASIÓ PERINEURAL	NO SÍ	212 30	1 2.51 (1.14 - 5.52)	0.022
INVASIÓ ANGIOLIMFÀTICA	NO SÍ	188 54	1 0.9 (0.39 -2.06)	0.8
LIMFADENECTOMIA	>12 GANGLIS <12 GANGLIS	227 25	1 2.09 (0.92 -4.73)	0.076
LATERALITAT	DRET ESQUERRA	103 148	1 1.94 (0.97 - 3.89)	0.06
GÈNERE	DONA HOME	111 141	1 1.01 (0.54 -1.88)	0.97
MUCINÓS	NO SÍ	207 45	1 1.43 (0.68 - 3)	0.34
CEA	= o <5 >5	176 65	1 3.32 (1.7 -6.34)	0.001
EDAT	<70 anys >70 anys	121 131	1 1.36 (0.7 - 2.5)	0.328

4.7 EFECTE DE LA QUIMIOTERÀPIA ADJUVANT EN CC E.II AMB FACTORS DE RISC

Es compara la supervivència global ajustada per edat en els pacients amb càncer de colon estadi II d'alt risc que han rebut quimioteràpia (SG a 5 anys 87.5%) vs els que no han rebut quimioteràpia adjuvant (SG a 5 anys 80%) i no es demostra benefici significatiu en el grup que ha rebut quimioteràpia. HR 0.59, IC 95% (0.29 -1.19) p 0.144.

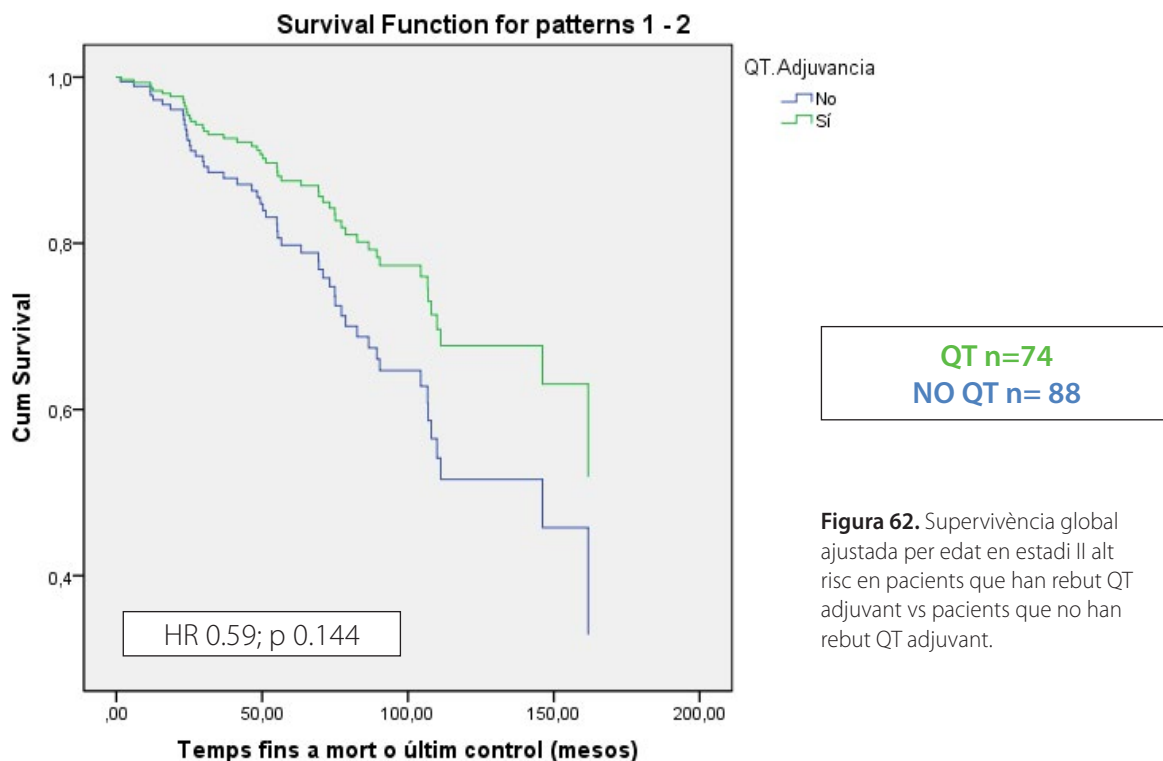


Figura 62. Supervivència global ajustada per edat en estadi II alt risc en pacients que han rebut QT adjuvant vs pacients que no han rebut QT adjuvant.

En la supervivència càncer específica ajustada per edat no s'observen diferències en els pacients en estadi II d'alt risc respecte al tractament amb QT adjuvant (SCE a 5 anys 85%) vs no tractament amb QT adjuvant (SCE a 5 anys 82.7%). HR 0,884; IC 95% (0,338 – 2,31), p 0,801.

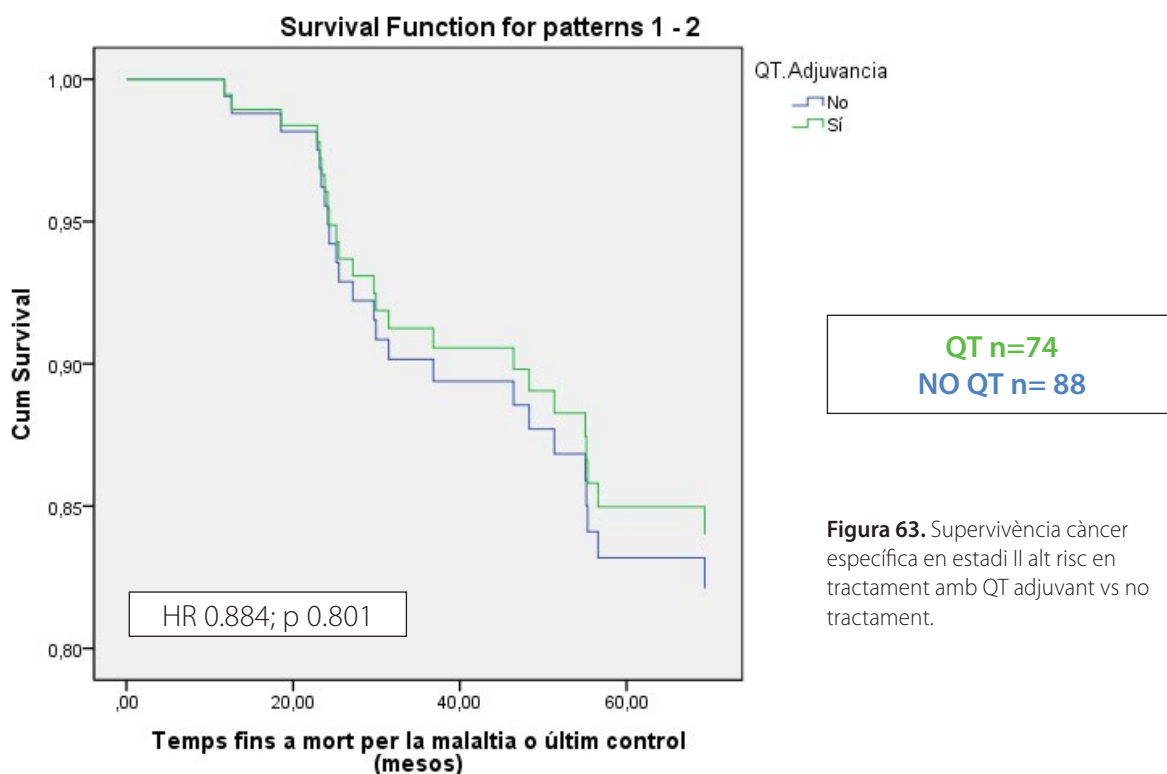


Figura 63. Supervivència càncer específica en estadi II alt risc en tractament amb QT adjuvant vs no tractament.

No s'observen diferències significatives en supervivència lliure de recaiguda ajustada per edat dels pacients amb càncer de còlon estadi II respecte si han rebut o no quimioteràpia HR 0,785; IC 95% (0,355 – 1, 734) p 0,549.

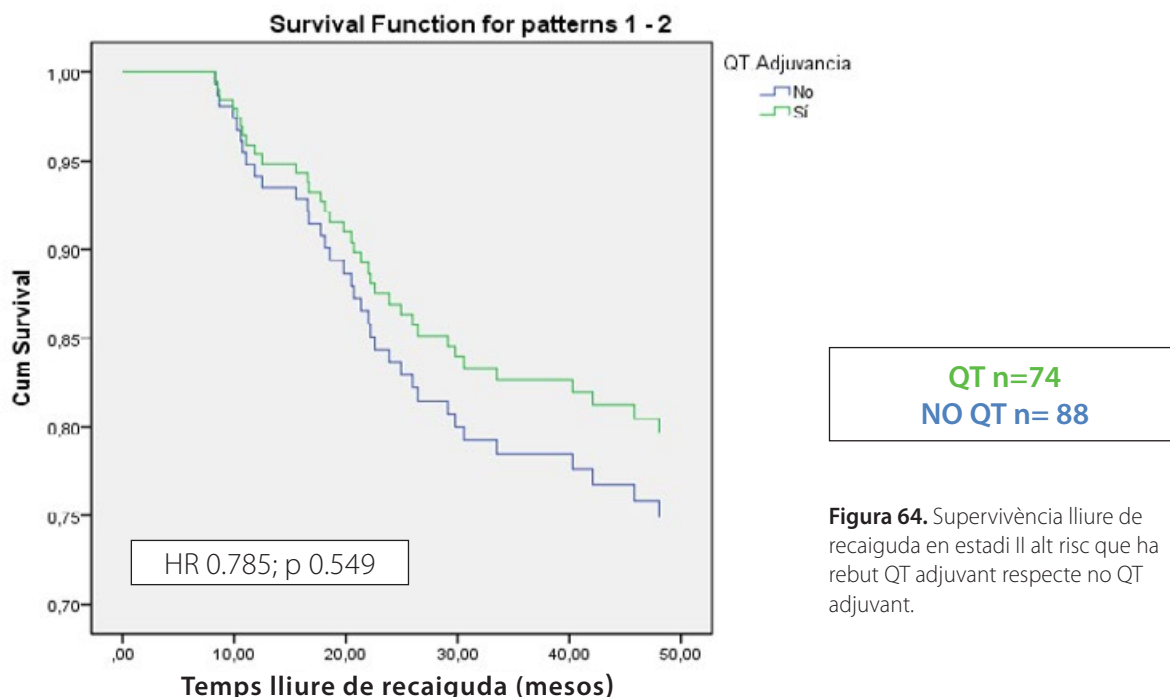


Figura 64. Supervivència lliure de recaiguda en estadi II alt risc que ha rebut QT adjuvant respecte no QT adjuvant.

4.7.1 SUPERVIVÈNCIA GLOBAL EN ESTADI II BAIX RISC, ESTADI II ALT RISC TRACTAT AMB QT I ESTADI II ALT RISC NO TRACTAT AMB QT

Es realitza un càlcul de supervivència global ajustat per edat en l'estadi II baix risc respecte estadi II alt risc tractat amb quimioteràpia no objectivant-se diferències significatives HR 1.4 (0.67 – 3.18) p 0.339

Sí que s'observen diferències estadísticament significatives entre E. II de baix risc i Estadi II alt risc no tractat amb quimioteràpia HR 2.4; IC95%(1.38- 4.37) **p 0.002**

No s'observen diferències estadísticament significatives en supervivència global en E. II d'alt risc que ha rebut quimioteràpia respecte el què no ha rebut. HR 1.697 (0.853 – 3.37) p 0.132.

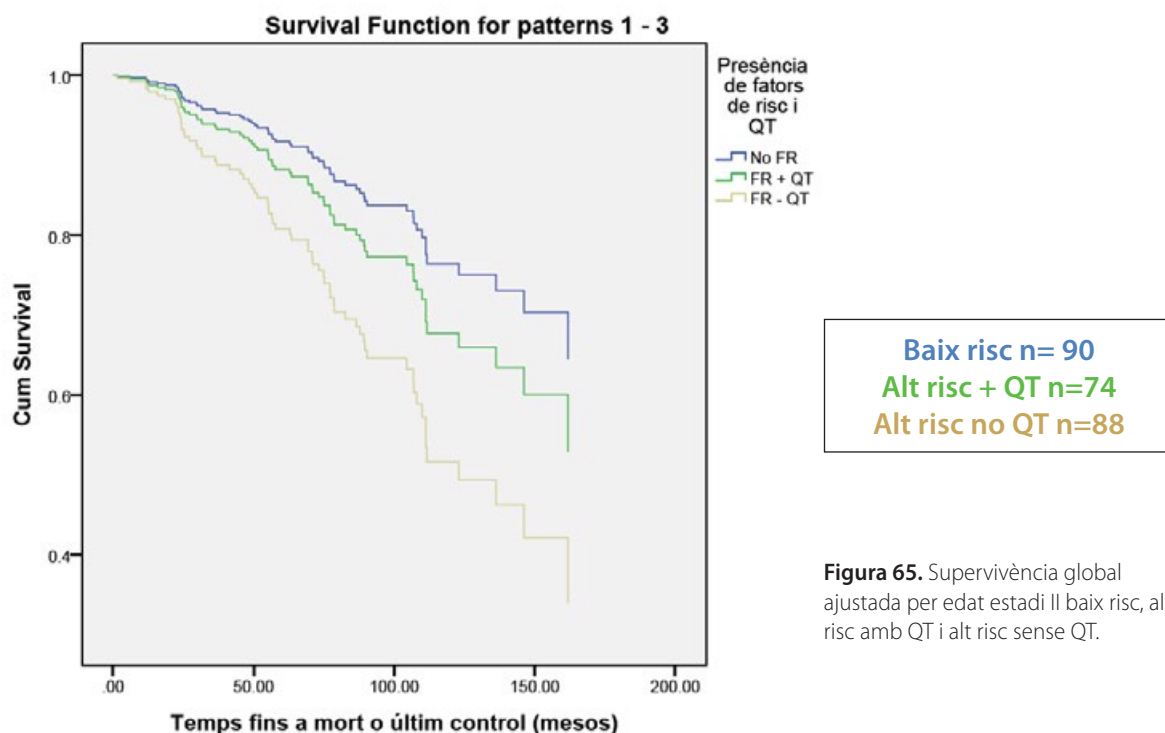


Figura 65. Supervivència global ajustada per edat estadi II baix risc, alt risc amb QT i alt risc sense QT.

4.7.2 QUIMIOTERÀPIA EN CC E.II ALT RISC DEFICIENT MMR

No es demostra benefici del tractament amb quimioteràpia en els pacients dMMR pel què fa a supervivència global ajustada per edat amb SG a 5 anys del 96% en pacients dMMR tractats amb QT i del 92.6% en pacients dMMR no tractats amb QT. HR 0.4 (IC 95% 0,02 – 7,74) p 0,56.

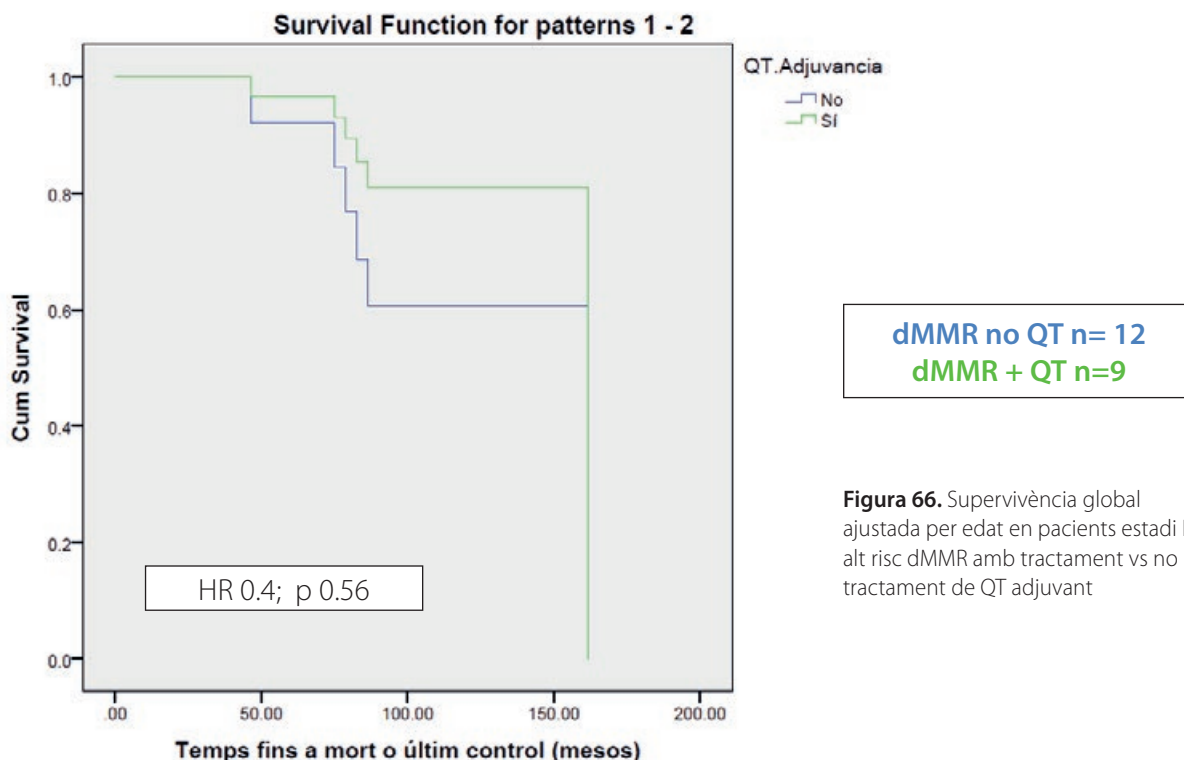


Figura 66. Supervivència global ajustada per edat en pacients estadi II alt risc dMMR amb tractament vs no tractament de QT adjuvant

Tampoc es demostra benefici dels pacients estadi II alt risc dMMR que reben quimioteràpia pel què fa a supervivència lliure de recaiguda p 0.2.

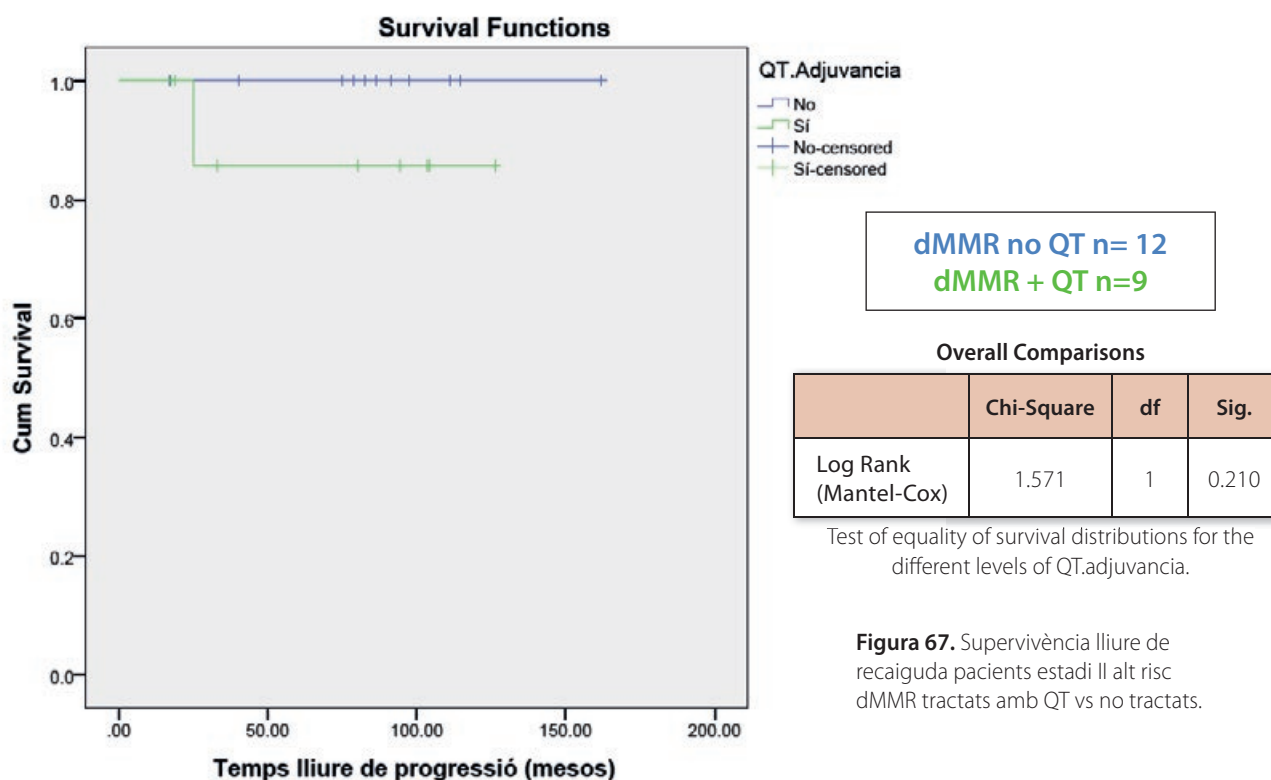


Figura 67. Supervivència lliure de recaiguda pacients estadi II alt risc dMMR tractats amb QT vs no tractats.

4.7.3 QUIMIOTERÀPIA EN CC E.II ALT RISC PROFICIENT MMR

No hi ha benefici significatiu en supervivència global ajustada per edat al tractar amb quimioteràpia els pacients d'alt risc pMMR (SG a 5 anys 88%) respecte no tractar-lo amb QT (SG a 5 anys 79.7%). HR 0.6; IC 95% (0.28 – 1.26); p = 0.181.

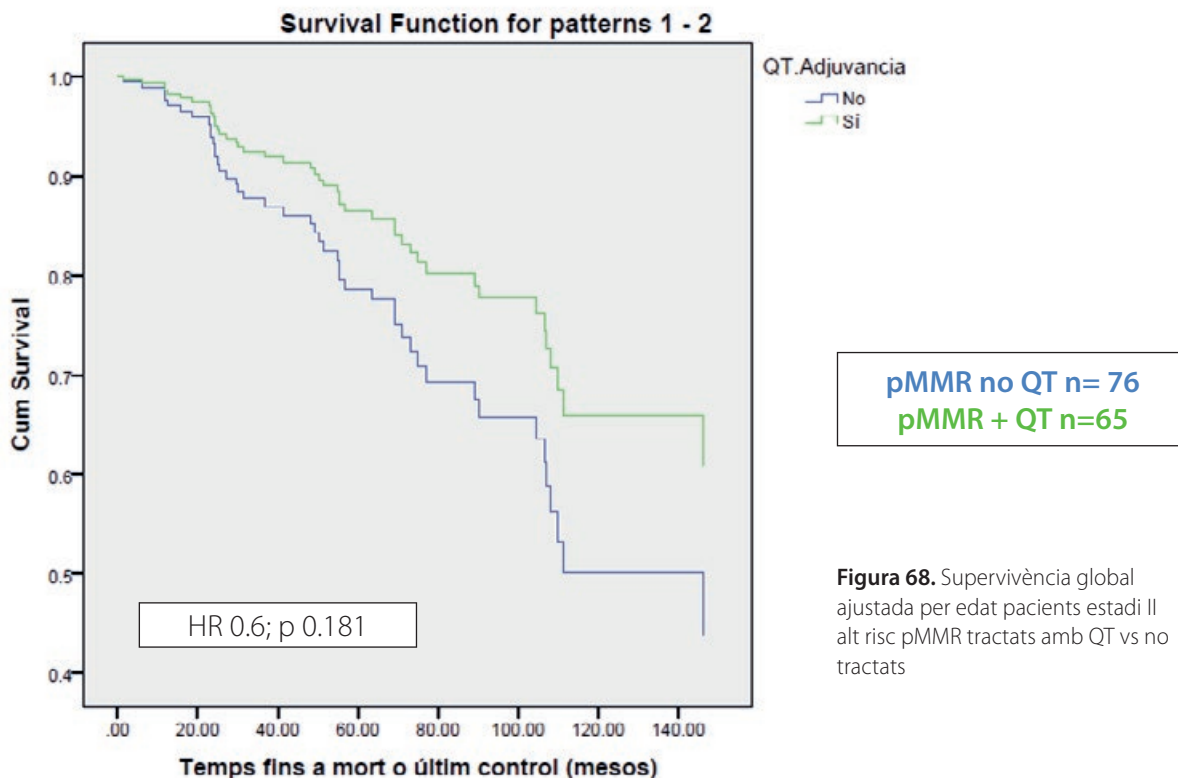


Figura 68. Supervivència global ajustada per edat pacients estadi II alt risc pMMR tractats amb QT vs no tractats

El tractament adjuvant amb quimioteràpia dels pacients amb CC E.II alt risc pMMR demostra un benefici al límit de la significació estadística pel què fa a supervivència lliure de recaiguda. SLR a 5 anys pMMR tractats amb quimioteràpia és del 81.2% vs 66.7% en no tractats amb quimioteràpia. p: 0,052.

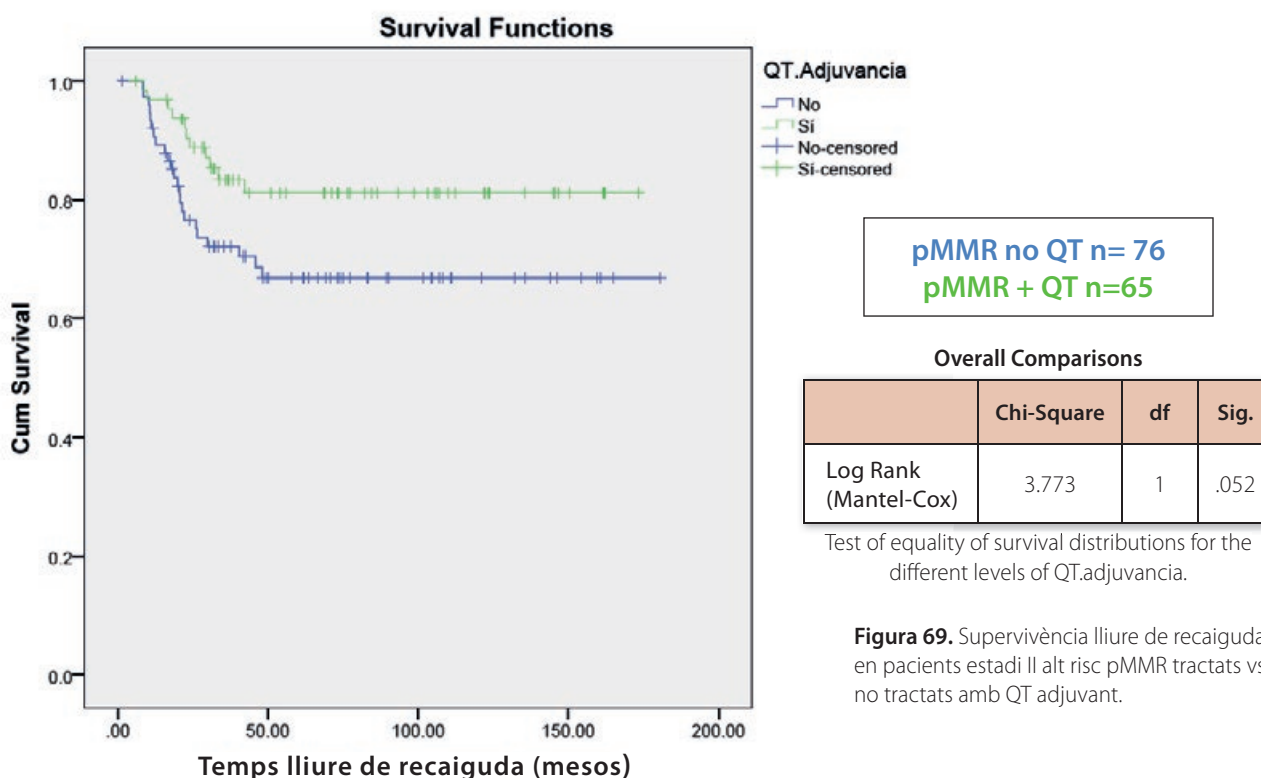


Figura 69. Supervivència lliure de recaiguda en pacients estadi II alt risc pMMR tractats vs no tractats amb QT adjuvant.

4.7.4 QUIMIOTERÀPIA BASADA EN 5 FU EN MONOTERÀPIA VS COMBINACIÓ 5FU + OXALIPLATÍ

Dels 76 pacients de l'estudi que van rebre quimioteràpia no es van observar diferències en supervivència global entre els que van rebre quimioteràpia amb 5FU + Oxaliplatí (SG a 5 anys 88.4%) respecte als que van rebre 5FU en monoteràpia (SG a 5 anys 85%) HR 0.8, IC 95% (0.23 – 2.68), p 0.718.

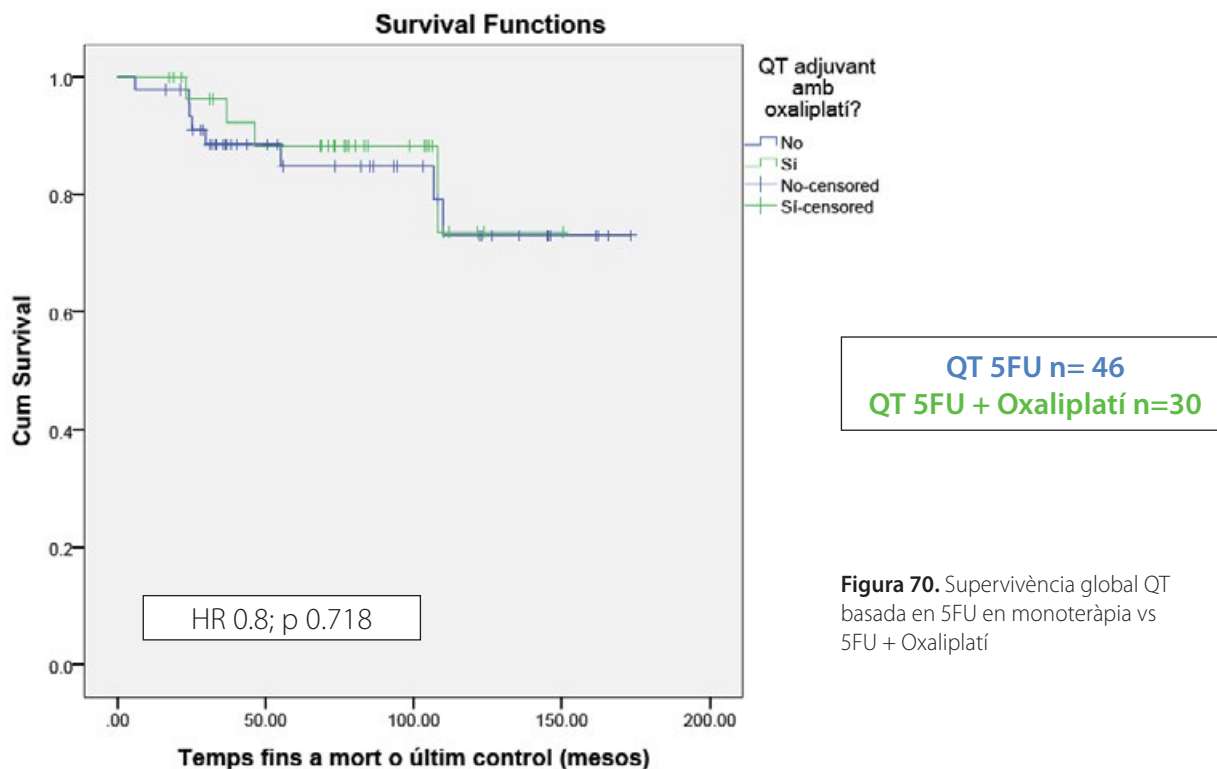


Figura 70. Supervivència global QT basada en 5FU en monoteràpia vs 5FU + Oxaliplatí

No es van observar diferències en la mortalitat càncer específica en l'estadi II d'alt risc pel fet de rebre quimioteràpia basat amb 5FU (SCE a 5 anys 86%) vs 5FU + Oxaliplatí (SCE a 5 anys 89.6%); HR 0.83 (0.19 – 3.5) p 0.82.

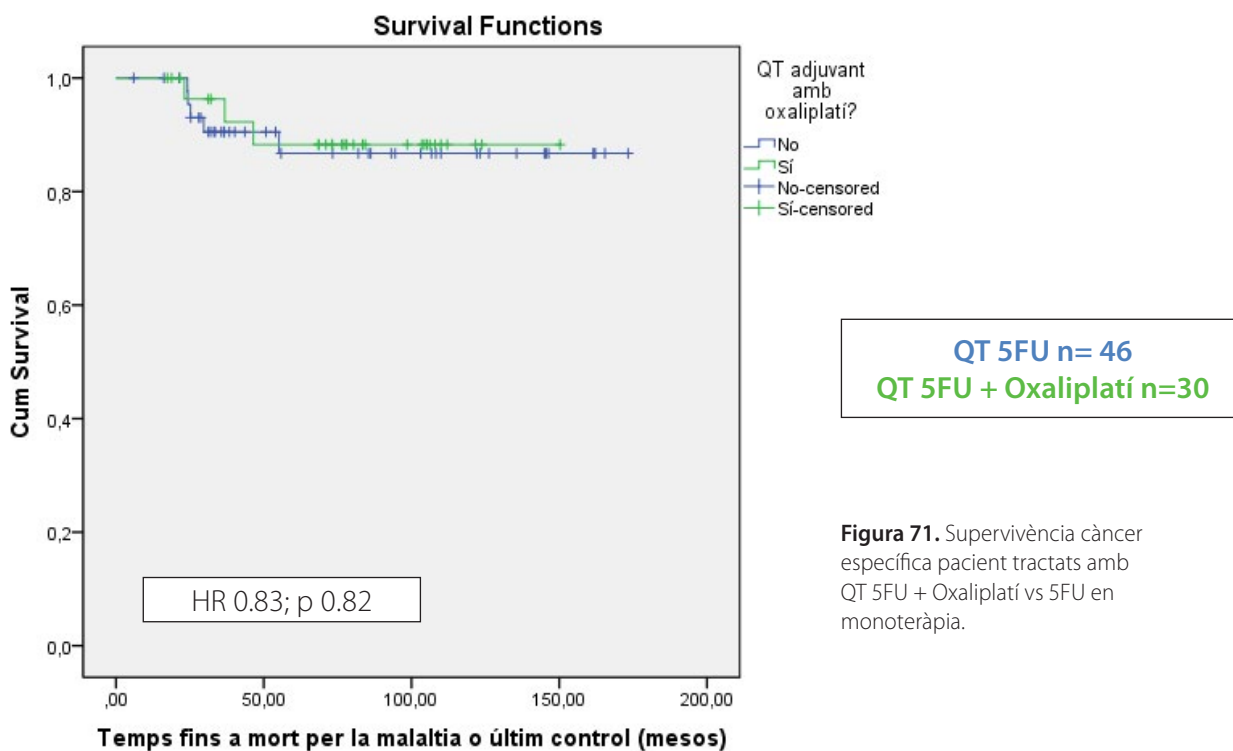
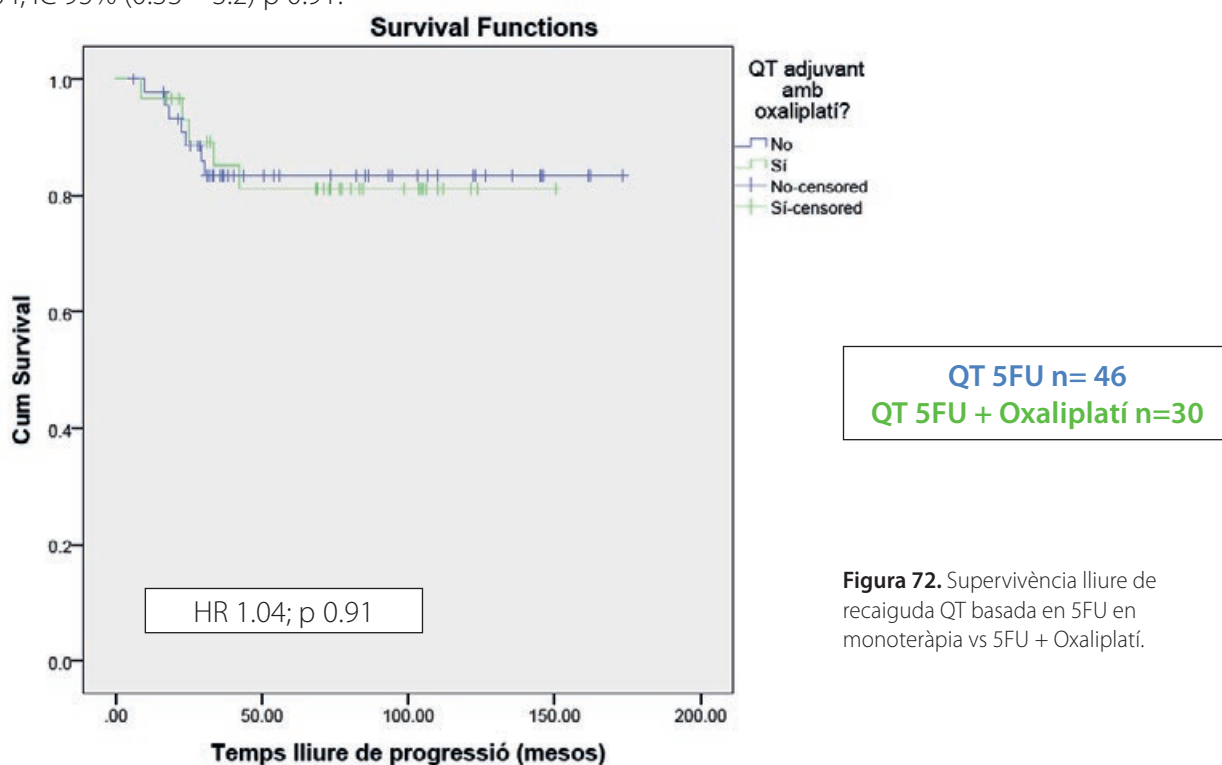


Figura 71. Supervivència càncer específica pacient tractats amb QT 5FU + Oxaliplatí vs 5FU en monoteràpia.

Tampoc es van observar diferències en supervivència lliure de recaiguda entre el fet de rebre quimioteràpia amb 5FU + Oxaliplatí (SLR a 5 anys 83.6%) o QT basada en 5FU en monoteràpia (SLR a 5 anys 81.2%). HR 1.04, IC 95% (0.33 – 3.2) p 0.91.



QT 5FU n= 46
 QT 5FU + Oxaliplatí n=30

Figura 72. Supervivència lliure de recaiguda QT basada en 5FU en monoteràpia vs 5FU + Oxaliplatí.

4.8 ANÀLISI MULTIVARIANT

4.8.1 FACTORS PRONÒSTIC

S’ha realitzat un anàlisi multivariant Stepwise amb tota la mostra incloent tots els factors pronòstics més significatius en l’anàlisi bivariant (considerant p<0.1) per a cadascuna de les variables analitzades: supervivència global, supervivència càncer específica i supervivència lliure de recaiguda.

SUPERVIVÈNCIA GLOBAL:

S’han inclòs en l’anàlisi multivariant els factors pronòstics significatius a l’estudi bivariant: T4, debut amb oclusió intestinal, limfadenectomia <12 ganglis, CEA >5 i edat.

Taula 11. Anàlisi multivariant factors pronòstics per supervivència global amb el mètode Stepwise.

		B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	Edad	,086	,015	33,405	1	,000	1,090	1,058	1,122
Step 2	Edad	,087	,015	34,767	1	,000	1,091	1,060	1,123
	n_gangl_c	1,097	,389	7,946	1	,005	2,996	1,397	6,425
Step 3	Edad	,085	,015	31,111	1	,000	1,089	1,057	1,122
	Cea_pre_c	,573	,263	4,734	1	,030	1,774	1,059	2,974
	n_gangl_c	,941	,395	5,685	1	,017	2,563	1,182	5,555
Step 4	Edad	,087	,015	31,541	1	,000	1,091	1,058	1,124
	Deb_oclus	,673	,339	3,934	1	,047	1,959	1,008	3,808
	Cea_pre_c	,561	,263	4,535	1	,033	1,752	1,046	2,936
	n_gangl_c	1,046	,401	6,810	1	,009	2,846	1,297	6,242

En l'anàlisi multivariant els factors de mal pronòstic en supervivència global estadísticament significatius són:

- L'edat HR 1.09; IC 95% 1.058 – 1.124, **p<0.0001**
- El debut amb oclusió intestinal HR 1.959; IC 95% 1.008 – 3.808 **p=0.047**
- CEA preoperatori >5 HR 1.752; IC 95% 1.046 – 2.936, **p= 0.033**
- Limfadenectomia <12 ganglis HR 2.846; IC 95% 1.297 – 6.242, **p =0.009**

SUPERVIVÈNCIA CÀNCER ESPECÍFICA

Els factors pronòstics estadísticament significatius en l'anàlisi bivariant que s'han inclòs en el multivariant per la supervivència càncer específica han estat: T4, debut amb oclusió intestinal, debut amb perforació intestinal, invasió perineural, limfadenectomia <12 ganglis, lateralitat, CEA >5 i l'edat.

Taula 12. Anàlisi multivariant factors pronòstics per supervivència càncer específica amb el mètode Stepwise.

		B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	Cea_pre_c	1,379	,430	10,299	1	,001	3,971	1,711	9,219
Step 2	Edad	,060	,024	6,140	1	,013	1,061	1,013	1,113
	Cea_pre_c	1,247	,430	8,388	1	,004	3,479	1,496	8,087
Step 3	Edad	,065	,025	6,784	1	,009	1,067	1,016	1,121
	t4	1,046	,456	5,256	1	,022	2,847	1,164	6,964
	Cea_pre_c	1,102	,438	6,331	1	,012	3,012	1,276	7,108

Els factors pronòstics significatius en supervivència càncer específica en l'anàlisi multivariant són:

- L'edat HR 1.067; IC 95% (1.016 – 1.121), **p= 0.009**
- T4 HR 2.847; IC 95% (1.164 - 6.964) **p= 0.022**
- CEA preoperatori elevat HR 3.012; IC 95% (1.27 – 7.1) **p 0.012**

SUPERVIVÈNCIA LLIURE DE RECAIGUDA

Els factors pronòstics estadísticament significatius en l'anàlisi bivariant que s'han inclòs en el multivariant per supervivència lliure de recaiguda han estat: T4, debut amb oclusió intestinal, debut amb perforació intestinal, invasió venosa, invasió perineural, limfadenectomia <12 ganglis, lateralitat, CEA >5.

Taula 13. Anàlisi multivariant factors pronòstics per supervivència lliure de recaiguda segons el mètode stepwise.

		B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	Cea_pre_c	1,311	,344	14,552	1	,000	3,711	1,892	7,280
Step 2	Deb_oclus	1,036	,406	6,508	1	,011	2,819	1,271	6,250
	Cea_pre_c	1,347	,344	15,294	1	,000	3,845	1,958	7,553
Step 3	t4	,823	,371	4,918	1	,027	2,278	1,100	4,715
	Deb_oclus	1,117	,409	7,444	1	,006	3,057	1,370	6,820
	Cea_pre_c	1,292	,346	13,945	1	,000	3,640	1,848	7,170
Step 4	Edad	,042	,018	5,456	1	,020	1,043	1,007	1,080
	t4	,980	,382	6,572	1	,010	2,665	1,260	5,639
	Deb_oclus	1,228	,416	8,710	1	,003	3,416	1,511	7,724
	Cea_pre_c	1,207	,348	11,999	1	,001	3,343	1,689	6,619

Els factors pronòstics significatius en l'estudi multivariant de supervivència lliure de recaiguda han estat:

- L'edat HR 1,043; IC 95% (1,007 – 1,080); **p = 0,02**
- T4 HR 2,66; IC 95% (1,26 – 5,639); **p = 0,01**
- Debut amb oclusió intestinal HR 3,426; IC 95% (1,511 – 7, 72); **p = 0,003**
- CEA preoperatori >5 HR 3,343; IC 95% (1,689 – 6,619) **p = 0,001**

4.8.2 EFECTE DE LA QUIMIOTERÀPIA EN PACIENTS D'ALT RISC

Es realitza un estudi multivariant per valorar l'efecte de la quimioteràpia ajustat per factors pronòstics significatius en el bivariant tenint en compte només els pacients amb CC E.II d'alt risc ja que és el grup en el què es planteja el tractament de quimioteràpia.

SUPERVIVÈNCIA GLOBAL

Es realitza una anàlisi multivariant en CC E.II alt risc per supervivència global per valorar l'efecte de la quimioteràpia ajustada als factors pronòstic significatius en l'anàlisi bivariant en els pacients d'alt risc: CEA, edat, gènere.

Taula 14. Anàlisi multivariant efecte quimioteràpia ajustada per factors pronòstic en supervivència global.

	B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
QT_adju	-,431	,404	1,137	1	,286	,650	,295	1,434
Edad	,094	,023	16,886	1	,000	1,099	1,050	1,149
Sexe	,864	,318	7,387	1	,007	2,373	1,273	4,426
Cea_pre_c	,504	,307	2,696	1	,101	1,655	,907	3,020

En l'anàlisi multivariant la quimioteràpia no demostra un efecte protector en supervivència global en els pacients d'alt risc ajustada per factors pronòstic significatius amb una HR 0,650; IC 95% (0,295 – 1, 434) p 0,286

L'edat és un factor de risc independent de mal pronòstic en l'anàlisi multivariant dels pacients d'alt risc HR 1,099; IC 95% (1,050 – 1,149) p <0,001 i el gènere masculí és un factor de mal pronòstic en supervivència global HR 2,373; IC 95% (1,273 – 4,426) p 0,007 en pacients d'alt risc.

SUPERVIVÈNCIA CÀNCER ESPECÍFICA

Es realitza una anàlisi multivariant en CC E.II d'alt risc per supervivència càncer específica per valorar l'efecte de la quimioteràpia ajustada als factors pronòstics significatius en l'estudi bivariant en els pacients d'alt risc: edat, debut amb perforació i oclusió, localització tumoral esquerra, CEA preoperatori >5 i estat MMR.

Taula 15. Anàlisi multivariant efecte de la quimioteràpia ajustada per factors pronòstics en pacients estadi II d'alt risc per supervivència càncer específica.

	B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
QT_adju	-,483	,446	1,170	1	,279	,617	,257	1,479
Edad	,043	,022	3,800	1	,051	1,044	1,000	1,089
debut_po	,672	,388	3,009	1	,083	1,959	,916	4,186
Loca_tumor	,268	,408	,432	1	,511	1,307	,588	2,907
Cea_pre_c	,901	,365	6,099	1	,014	2,461	1,204	5,030
MMR	1,615	1,048	2,373	1	,123	5,029	,644	39,259

En l'anàlisi multivariant per SCE no es demostra efecte protector de la quimioteràpia en els pacients amb estadi II d'alt risc HR 0.617; IC 95% (0.257 – 1.479); p 0.279.

Els pacients amb CC E.II d'alt risc pMMR no demostra ser un factor de mal pronòstic significatiu HR 5,029; IC 95% (0,644 - 39,259) p = 0,123 en SCE.

L'únic factor de mal pronòstic estadísticament significatiu per SCE en l'anàlisi multivariant dels pacients d'alt risc és el CEA >5; HR 5.029; IC 95% (1.204 – 5,030) p 0.014.

L'edat es troba al límit de la significació estadística com a factor de mal pronòstic HR 1.044; IC 95% (1 – 1.089) p 0.051.

SUPERVIVÈNCIA LLIURE DE RECAIGUDA

Es realitza una anàlisi multivariant en CC E.II d'alt risc per supervivència lliure de recaiguda per valorar l'efecte de la quimioteràpia ajustat per factors pronòstics significatius en l'estudi bivariant en els pacients d'alt risc: edat, CEA >5 al diagnòstic i estat MMR.

Taula 16. Anàlisi multivariant de l'efecte de la quimioteràpia ajustada per factors pronòstics en pacients estadi II d'alt risc per supervivència lliure de recaiguda.

	B	SE	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
QT_adju	-,366	,434	,712	1	,399	,693	,296	1,624
Edad	,043	,022	3,916	1	,048	1,044	1,000	1,089
Cea_pre_c	,859	,356	5,807	1	,016	2,360	1,174	4,744
MMR	-1,929	1,020	3,578	1	,059	,145	,020	1,072

La quimioteràpia no demostra efecte protector en pacients d'alt risc ajustat per factors pronòstic en SLR, HR 0.693; IC 95% (0.29 – 1.624); p =0,399.

Els factors de mal pronòstic significatius per SLR han estat l'edat HR 1.044; IC 95% (1 – 1.089) p =.048 i el CEA preoperatori elevat HR 2.360; IC 95% (1.174 – 4,744), p 0,016.

L'estat MMR es troba en el límit de la significació estadística en l'anàlisi multivariant HR 0.145; IC 95% (0.02 – 1.072), p = 0.059, això ens indica el millor pronòstic dels pacients E.II alt risc dMMR respecte E. II alt risc pMMR al límit de la significació estadística independentment d'altres factors de risc en termes de SLR.



DISCUSSIÓ

5. DISCUSSIÓ

5.1 CLASSIFICACIÓ DEL CÀNCER DE CÒLON ESTADI II

L'anàlisi de la nostra sèrie amb 252 pacients amb càncer de còlon estadi II a l'Hospital de Mataró objectiva una supervivència global dels pacients diagnosticats en l'estadi II (SG a 5 anys del 84%) similar a la descrita en les bases de dades del SEER.⁽²⁴⁾

La classificació actual del càncer de còlon divideix l'estadi II en IIA (T3N0M0), IIB (T4aN0M0) i IIC (T4bN0M0). Cada estadi presenta diferents pronòstics de supervivència a 5 anys: el IIA és del 83,6%- 87%, el IIB 76-69,6% i el IIC de 58,4-58,8%.⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽²¹⁾

En la classificació TNM l'únic factor de mal pronòstic que es té en compte en l'estadi II és el T4, però no es té en compte la resta de factors pronòstics analitzats en la nostra sèrie que sí que es consideren a les guies clíniques i a nivell de pràctica clínica assistencial a l'hora de decidir la indicació de tractament adjuvant quimioteràpic en l'estadi II de càncer de còlon: debut amb oclusió o perforació intestinal, alt grau histològic, invasió vascular, angiolímfàtica o perineural i <12 ganglis a la limfadenectomia.⁽⁷⁷⁾

La divisió de l'estadi II per la presència o no de factors de mal pronòstic, el què denomina estadi II de baix risc vs estadi II d'alt risc es tracta també d'una classificació pronòstica, que s'ha corroborat en la nostra sèrie. La SG a 5 anys de la nostra sèrie de l'estadi II de baix risc (IIA sense factors de mal pronòstic) ha estat de 92% i la SG a 5 anys de l'estadi II d'alt risc (IIA amb factors de mal pronòstic i T4) ha estat del 78% amb una HR 1.95 estadísticament significativa (p 0,016), per tant els pacients diagnosticats d'estadi II d'alt risc (per presència de com a mínim 1 factor de mal pronòstic) tenen el doble de risc de mortalitat respecte a l'estadi II de baix risc, l'estadi II d'alt risc també presenta un pitjor pronòstic significatiu amb major risc de mortalitat per càncer amb HR 5,08 (p 0,008) i major risc de recaiguda HR 4,5 (p 0,001).

La supervivència a 5 anys de l'estadi II de baix risc en la nostra sèrie (92%) és més similar a la descrita a la literatura per l'estadi I (92.5 -97%) que per la de l'estadi IIA (83-87.5%) degut a que només seleccionem els pacients T3N0M0 sense factors de mal pronòstic i la supervivència a 5 anys de l'estadi II d'alt risc de la nostra sèrie (IIA amb factors de mal pronòstic i T4) és del 78% que és similar a la supervivència descrita a la literatura per l'estadi IIB (76-79,6%). Cal tenir en compte que a la nostra sèrie, per les dates de diagnòstic, s'ha utilitzat la classificació de l'AJCC 6a edició que classifica l'estadi II en IIA (T3N0M0) i IIB (T4N0M0), per tant no s'ha fet diferenciació entre T4a (E. IIB) i T4b (E. IIC).⁽¹¹⁾⁽²¹⁾⁽⁷⁸⁾

5.2 FACTORS PRONÒSTICS EN EL CÀNCER DE CÒLON ESTADI II

En el nostre estudi hem analitzat l'impacte de cada factor pronòstic en la supervivència global (temps del diagnòstic de malaltia oncològica a la mort per qualsevol causa). Degut a què la supervivència de la sèrie és llarga i molts dels pacients són èxits per causes no relacionades amb la malaltia oncològica s'ha analitzat la mortalitat únicament relacionada amb el càncer amb la variable supervivència càncer específica (temps del diagnòstic de malaltia oncològica a la mort per càncer).

Per últim s'ha analitzat la supervivència lliure de recaiguda (temps del diagnòstic a la recaiguda de malaltia oncològica).

En l'estudi bivariant s'han analitzat mitjançant corbes de Kaplan Meier cadascun d'aquests ítems per a

cadascun dels factors de mal pronòstic considerats a les guies oncològiques ⁽⁷⁶⁾⁽⁷⁵⁾. Posteriorment s'ha realitzat un anàlisi multivariant amb els factors pronòstics significatius en el bivariant.

Amb els resultats dels dos anàlisis, en el nostre estudi els factors que demostren tenir un mal pronòstic significatiu més consistent en cadascun dels ítems analitzats (SG, SCE i SLR) són l'edat que demostra ser estadísticament significativa en els anàlisis multivariant pels 3 ítems analitzats, així doncs, l'edat no és sols un factor de mal pronòstic per mort per qualsevol causa sinó que en el nostre estudi es considera factor de mal pronòstic de mort per càncer i de recaiguda de càncer. Els pacients ancians a nivell de pràctica clínica habitual són tractats de forma menys intensiva. En la nostra sèrie 44 pacients amb estadi II d'alt risc no van rebre QT adjuvant per tenir >80 anys i no considerar-se benefici/risc del tractament adjuvant. Per altra banda a la recaiguda 11 pacients (27.5% de recaigudes) no van rebre tractament quimioteràpic per tenir >80 anys, probablement aquest tractament menys intensiu en pacients ancians influeix negativament en els resultats de SG, SCE i SLR.

L'estadi T4, un dels factors pronòstics més robustos en la literatura, també és un factor de mal pronòstic consistent en la nostra sèrie sent estadísticament significatiu en l'anàlisi multivariant en supervivència per càncer i supervivència lliure de recaiguda.

El debut amb oclusió intestinal és un altre factor de mal pronòstic demostrat en el nostre estudi tant en l'anàlisi bivariant com el multivariant pel què fa a supervivència global i supervivència lliure de recaiguda.

El CEA elevat (>5) es tracta també d'un factor de mal pronòstic molt consistent en el nostre estudi tant en l'anàlisi bivariant com el multivariant pels 3 ítems analitzats (SG, SCE i SLR). Aquest factor és un dels més controvertits a la literatura, ja que es considera que poden haver-hi elevacions inespecífiques de CEA no relacionades amb malaltia oncològica ⁽³⁴⁾. Però nombrosos estudis (la majoria retrospectius) han demostrat que el CEA elevat al diagnòstic és un factor de mal pronòstic que impacta negativament en la supervivència global ⁽⁷⁹⁾⁽⁸⁰⁾. El CEA elevat es relaciona amb malaltia localment més avançada o metastàtica, per tant l'elevació de CEA en malaltia localitzada podria indicar malaltia avançada no visible en les proves d'imatges. Diferents estudis demostren la utilitat de la determinació del CEA al seguiment cara a diagnosticar de forma precoç recaigudes que, en el cas del càncer de còlon, podrien ser ressecables quirúrgicament. Per tant les guies actuals recomanen la determinació de CEA pre cirurgia, post cirurgia i en el seguiment posterior, però l'elevació de CEA no s'ha consensuat a les guies com a factor de mal pronòstic per indicar el tractament de quimioteràpia adjuvant ⁽⁸¹⁾⁽⁸²⁾. En el nostre estudi l'elevació de CEA >5 al diagnòstic es confirma com a factor de mal pronòstic en SG, SCE i recaiguda, però no hem pogut demostrar que es tracti d'un factor predictiu de benefici a quimioteràpia.

La limfadenectomia insuficient és un dels factors de mal pronòstic més robustos en la literatura, en la nostra sèrie, la limfadenectomia <12 ganglis només es troba en 25 pacients (9.9% del total de la mostra), i s'objectiva que la ressecció <12 ganglis té un impacte estadísticament negatiu en supervivència global ajustada per la resta de factors pronòstics en l'anàlisi multivariant. El número de ganglis extrets i analitzats es considera un índex de qualitat de la cirurgia i del servei d'Anatomia Patològica, ja que una limfadenectomia insuficient pot suposar que classifiquem un tumor com estadi II quan podria tractar-se d'un estadi III, es tracta de l'anomenat "fenomen de Will Rogers" és per això que la limfadenectomia insuficient es considera un factor de mal pronòstic que també es valida en la nostra sèrie, tot i la poca presència de limfadenectomies insuficients de la nostra mostra. ⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

Altres factors de risc com la invasió perineural en la nostra sèrie demostren ser un factor de mal pronòstic estadísticament significatiu en l'anàlisi bivariant, però no en el multivariant, pel què no els podem considerar un factor robust de mal pronòstic en el nostre estudi.

La lateralitat, un factor pronòstic controvertit a la literatura ja que sembla que el càncer de còlon dret presenta un mal pronòstic en càncer de còlon disseminat, però no en el localitzat⁽⁸³⁾. En el nostre estudi el càncer de còlon esquerre és un factor de mal pronòstic respecte al dret en l'anàlisi bivariant, però aquesta significació pronòstica no es demostra quan s'ajusta per altres factors pronòstics en l'anàlisi multivariant pel què, segons els nostres resultats, no el podem considerar un factor robust de mal pronòstic en l'estadi II.

5.3 RECAIGUDES I MORTALITAT

16% de pacients en la nostra sèrie van presentar recaiguda de la malaltia, la majoria de pacients que van recaure (87.5%) es tractava de càncer de còlon estadi II d'alt risc, un 65.7% dels quals no havien rebut quimioteràpia adjuvant. Les recaigudes es van donar en un 21,1% de pacients considerats d'alt risc i només en un 5.5% de pacients amb estadi II de baix risc. La nostra sèrie corrobora que la classificació de pacients en estadi II d'alt risc respecte a l'estadi II de baix risc diferencia clarament 2 grups amb diferents riscos de recaiguda.

El lloc més freqüent de recaiguda de la nostra sèrie ha estat a nivell hepàtic, es tracta de la localització més freqüent de metàstasis en CC segons la literatura.⁽⁸⁴⁾

Cal remarcar que en el CRC s'ha demostrat benefici en supervivència i fins a un 30% de pacients lliures de malaltia a 5 anys al rescatar quirúrgicament les metàstasis hepàtiques⁽⁸⁵⁾⁽⁸⁶⁾. 15 pacients de la nostra sèrie (37.5% de les recaigudes) van ser rescatats quirúrgicament, la majoria de M1 hepàtiques i en el moment del punt de tall de l'estudi 6 pacients (40% de rescats quirúrgics) es trobaven lliures de malaltia oncològica. Per tant, la nostra sèrie corrobora en població real el benefici del rescat quirúrgic en pacients seleccionats ja que permet obtenir tasses de curació fins a un 40% amb una mitjana de seguiment de 6.4 anys. Caldria un seguiment més llarg per corroborar aquest benefici de la cirurgia i aquestes tasses de curació al llarg del temps.

La mitjana de temps del diagnòstic a la recaiguda va ser de 22.2 mesos (7 – 63 mesos). La probabilitat més alta de recaiguda són els 2 primers anys post diagnòstic (amb un 70% de recaigudes) i cap pacient de la nostra sèrie recau més enllà de 5 anys. Aquestes dades corroborarien les recomanacions actuals de seguiment del càncer de còlon localitzat que indiquen un seguiment més estret els 2 primers anys post diagnòstic (cada 3-6 mesos) amb analítica amb CEA i prova d'imatge anual (TAC toracoabdominal) i seguiment més lax a partir del 3r any amb controls cada 6 mesos i prova d'imatge anual, a partir del 5è any no hi ha evidència de benefici de seguiment d'aquests pacients, ja que les recaigudes a partir del 5è any basant-nos amb l'evidència clínica són pràcticament inexistentes.⁽⁸¹⁾

Un 10.1% de pacients del total de la sèrie van ser èxits degut a la progressió del càncer de còlon. La majoria de pacients èxits per malaltia oncològica, un 88%, havien estat diagnosticats de càncer de còlon estadi II d'alt risc i un 70% de pacients èxits per malaltia no havien rebut tractament de quimioteràpia adjuvant. La mitjana de temps del diagnòstic a la mort en els pacients èxits per malaltia oncològica va ser de 3 anys (1- 9,2 anys).

5.4 MMR system

En la nostra sèrie s'han determinat de forma prospectiva les proteïnes del MMR en els pacients amb càncer còlon estadi II d'alt risc, la incidència de pacients E.II alt risc dMMR de la nostra sèrie ha estat del 12,9% dels casos analitzats. Diversos estudis indiquen que els pacients amb dMMR tenen millor pronòstic i es tracta de tumors amb menys tendència a disseminar via limfàtica i via hematològica, sent més freqüents en estadis localitzats: estadi II en un 20%, estadi III en un 12% i estadi IV en un 4%⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾. La incidència de dMMR de la nostra sèrie (estadi II alt risc), probablement per la selecció de pacients estadi II d'alt risc i pitjor pronòstic, és més similar a la de l'estadi III que no a la de l'estadi II.

La majoria de pacients de la nostra sèrie presentava deficiència en la proteïna MLH1 de caràcter esporàdic per hipermetilació de MLH1, ja que en cap pacient de la sèrie, ja sigui perquè no complia criteris per determinació o perquè la determinació va ser negativa, no es va objectivar mutacions en línia germinal diagnòstiques de Sd. Lynch.

Les característiques dels pacients dMMR de la nostra sèrie són similars a les descrites a la literatura amb una majoria de dones (76,1%), predomini de còlon dret (76%), predomini d'alt grau histològic (61,1%) i amb un percentatge superior a la resta de la sèrie d'infiltració limfocitària peritumoral (54,5%) i de component mucinos (47,6%). L'edat mitjana dels pacients dMMR va ser de 70,9 anys una mica superior a la mitjana de la sèrie (69.3 anys) i en consonància amb les dades que indiquen que la majoria de pacients amb càncer esporàdic dMMR són majors de 70 anys.⁽⁵⁶⁾

Als pacients dMMR de la nostra sèrie se'ls ha determinat les mutacions de KRAS, NRAS i BRAF. Un 62% de pacients no presentaven mutacions en KRAS ni NRAS i en aquests es va determinar la mutació BRAF amb el resultat de 9 pacients (un 42% de pacients dMMR) amb presència de mutació de l'exó 15 del gen BRAF V600, es tracta d'un percentatge de mutació BRAF molt superior al que presenta el càncer de còlon en general que és d'un 10%⁽⁴⁷⁾, l'alta taxa de mutació BRAF en pacient dMMR de la nostra sèrie va en consonància a la descrita a la literatura (tasses de fins a un 60%) degut a que la majoria de mutacions esporàdiques es deuen a hipermetilació de MLH1 (CIMP) que es troben associades a la mutació BRAF.⁽⁴⁶⁾

En diferents estudis s'ha plantejat el paper pronòstic de la mutació BRAF V600 com a factor de mal pronòstic en supervivència global sobretot pel mal pronòstic en cas de recaiguda, però pel què fa al paper pronòstic de les mutacions de BRAF cal tenir en compte l'estat del MMR system. El major impacte amb pitjor pronòstic per la mutació BRAF s'observa en els pacients pMMR (MSS) i tumors esquerres, però en els pacients dMMR (MSI) malgrat presentin la mutació BRAF V600 segueixen mantenint un bon pronòstic.⁽⁸⁷⁾⁽⁸⁸⁾

La mutació de KRAS sembla que confereix un pitjor pronòstic en el càncer còlon estadi III principalment les mutacions en el codó 12 i en el càncer de colon esquerre amb un efecte molt petit. No disposem de dades consolidades en l'estadi II de càncer colorectal⁽⁸⁹⁾⁽⁹⁰⁾. Les mutacions KRAS (codó 12 i 13) no són predictives de resposta a tractament amb antiEGFR en adjuvència, en pacients KRAS wild type no s'ha demostrat benefici d'afegir un anticòs monoclonal antiEGFR a la quimioteràpia adjuvant.⁽⁹¹⁾⁽⁹²⁾

5.4.1 PAPER PRONÒSTIC MMR SYSTEM

1 pacient amb CC E.II alt risc dMMR de la nostra sèrie va presentar recaiguda de la malaltia, es tractava d'una pacient amb múltiples factors de risc (debut amb oclusió intestinal, grau histològic alt i CEA >5). Representa un 6.4% de recaigudes en pacients dMMR de la nostra sèrie, indicant el millor pronòstic en els pacients

dMMR al comparar amb el percentatge de recaigudes de la sèrie que ha estat del 16% i amb el percentatge de recaigudes en els pacients amb estadi II alt risc pMMR que ha estat del 24.11% ($p=0.048$).

Mitjançant corbes de Kaplan Meier s'ha determinat la SG, SCE i SLR dels pacients diagnosticats de CC E.II d'alt risc dMMR ($n=21$) respecte als pMMR ($n=141$).

En l'estudi bivariant de la nostra sèrie no s'han observat diferències en supervivència global (HR 0,76 $p=0,54$) ni en supervivència càncer específica (HR 0,26, $p=0,19$). En supervivència lliure de recaiguda hi ha una clara tendència a un millor pronòstic amb millor supervivència lliure de recaiguda en els dMMR respecte els pMMR que indica que dMMR es tracta d'un factor de bon pronòstic que redueix en un 82,2% el risc de recaiguda de càncer (HR 0,178, $p=0,089$) amb una p al límit de la significació estadística. Cal tenir en compte la baixa n de pacients dMMR ($n=21$) que dificulta obtenir resultats estadísticament significatius, però la HR i les corbes que es separen des del principi indiquen el millor pronòstic en supervivència lliure de recaiguda dels pacients dMMR respecte als pMMR.

En l'anàlisi multivariant del nostre estudi dMMR també demostra ser un factor protector independent en termes de supervivència lliure de recaiguda en els pacients amb CC estadi II d'alt risc al límit de la significació estadística amb una reducció del risc de recaiguda del 85,5% en els pacients dMMR respecte als pMMR (HR 0,145; $p=0,059$).

5.4.2 TRACTAMENT dMMR

Diversos estudis apunten a que l'estat del MMR system pot tenir un paper predictiu de resposta a quimioteràpia. Aquests estudi indiquen que els pacients dMMR no es beneficien de quimioteràpia adjuvant basada en 5FU en monoteràpia, però sí que mantindrien benefici de quimioteràpia basada en combinacions de 5FU + Oxaliplatí ⁽⁸⁾⁽⁵⁸⁾⁽⁵⁹⁾⁽⁶⁰⁾⁽⁶¹⁾⁽⁶²⁾⁽⁶³⁾⁽⁶⁴⁾. En la nostra sèrie un 42% de pacients dMMR van rebre tractament amb quimioteràpia adjuvant, el 66% basada en FOLFOX i un 33% basada en 5FU en monoteràpia. El tractament de quimioteràpia adjuvant no demostra benefici en els pacients dMMR ni en SG ajustada per edat ni en SLR, cal remarcar que la determinació de l'estat del MMR system s'ha realitzat posteriorment a la decisió de tractament dels pacients.

Pel què fa als pacients estadi II d'alt risc pMMR tampoc hem demostra benefici en SG, però en l'anàlisi bivariant sí que es demostra una tendència al límit de la significació estadística a una millor SLR en els pacients amb estadi II alt risc pMMR tractats amb quimioteràpia ($p=0,052$).

El bon pronòstic i el no benefici de quimioteràpia adjuvant basada en 5-FU en monoteràpia en els pacients dMMR ens faria plantejar el no tractament amb quimioteràpia adjuvant en els pacients amb estadi II alt risc dMMR. Pel què cal recomanar la determinació de les proteïnes del MMR system a nivell de pràctica clínica assistencial en tots els pacients amb CC E.II d'alt risc ja que aquesta determinació té implicacions pronòstiques i podria ajudar en la decisió del tractament adjuvant d'aquests pacients.

Per altra banda els tumors dMMR es caracteritzen per ser tumors immunògens amb infiltració de limfòcits i tumors amb una elevada taxa de mutacions, basant-se en aquestes característiques diversos estudis han analitzat l'efecte de la immunoteràpia amb tractament anti-PD1 en tumors dMMR.⁽⁹³⁾

L'estudi KEYNOTE 016 es tracta d'un estudi fase II amb 41 pacients amb CRC metastàtic pMMR, CRC metastàtic dMMR i càncer no colorectal metastàtic dMMR que van ser tractats amb Pembrolizumab (anti PD1) en monoteràpia. Les tasses de resposta inicials van ser de 40% dMMR CRC, 71% dMMR càncer no colorectal i 0% en pMMR CRC. S'han aportat resultats al seguiment amb tasses de resposta en pacients dMMR del 53% i supervivència lliure de progressió a 2 anys del 53% amb respostes a llarg termini.⁽⁹⁴⁾⁽⁹⁵⁾

Posteriorment l'estudi Keynote 164 va avaluar el tractament amb Pembrolizumab en pacients amb CRC metastàtic pretractat dMMR o MSI objectivant tasses de resposta del 32% amb supervivència lliure de progressió de 41% a 12 mesos.⁽⁹⁶⁾

Aquests resultats han suposat l'aprovació de Pembrolizumab per al tractament de pacients amb càncer colorectal i no colorectal metastàtic dMMR o MSI pretractats i pacients amb tumors sòlids sense alternativa de tractament.

Per altra banda l'estudi CHECKMATE 142 va avaluar 74 pacients amb CRC dMMR tractats amb Nivolumab (AntiPD1) en monoteràpia. Es van obtenir tasses de resposta del 31.1% amb control de malaltia a 12 mesos d'un 69% de pacients.⁽⁹⁷⁾

Nivolumab també va rebre l'aprovació de la FDA al 2017 per al tractament del CRC metastàtic dMMR post tractament amb 5FU, Oxaliplatí i Irinotecan.⁽⁹³⁾

En el moment actual diferents assajos estan avaluant el benefici de les combinacions d'immunoteràpia en pacients dMMR metastàtics.

Pel què fa al càncer de còlon localitzat, està en curs un estudi que planteja avaluar l'efecte de la immunoteràpia (Atezolizumab) en combinació amb FOLFOX en adjuvència en càncer de còlon estadi III.⁽⁹³⁾

5.5 TRACTAMENT QUIMIOTERÀPIC

A nivell de pràctica clínica assistencial el tractament amb quimioteràpia adjuvant es plantejava només als pacients que presentaven com a mínim un factor de mal pronòstic (alt grau, invasió vascular, perineural o angiolímfàtica, debut amb oclusió o perforació, T4, limfadenectomia insuficient) ⁽⁷⁵⁾⁽⁷⁶⁾. A la nostra sèrie un 47% de pacients considerats d'alt risc van rebre quimioteràpia adjuvant. Cal tenir en compte que la quimioteràpia adjuvant té un paper controvertit en l'estadi II i cal valorar el risc/benefici, tot i que diversos estudis han demostrat un benefici de la quimioteràpia en supervivència lliure de recaiguda i supervivència global en l'estadi II amb factors de risc.

La majoria de pacients de la nostra sèrie amb càncer de còlon estadi II amb algun factor de mal pronòstic que no van rebre quimioteràpia adjuvant va ser per edat: 51,1% dels pacients amb factors de risc no van rebre quimioteràpia per tenir més de 80 anys. La població >75 anys està poc representada als estudis de quimioteràpia adjuvant. A nivell de pràctica clínica habitual els pacients ancians tenen menys opcions de rebre quimioteràpia adjuvant que els pacients més joves pel major risc de toxicitats. En estudis poblacionals en pacients amb càncer de còlon estadi III en majors de 67 anys es va veure que el benefici en supervivència global de la quimioteràpia no es veia disminuït amb l'edat ⁽⁹⁸⁾⁽⁹⁹⁾ tot i que sí que suposava un augment de la toxicitat ⁽¹⁰⁰⁾. El paper de la quimioteràpia en pacients ancians i estadi II és encara més controvertit ja que en estudis de pacients beneficiaris de Medicare majors de 65 anys la quimioteràpia adjuvant no va demostrar benefici en l'estadi II ni de baix ni d'alt risc (HR 1,03; IC 95% 0,94 – 1,13).⁽⁷²⁾

En la nostra sèrie la mitjana de temps des de la cirurgia fins a l'inici de quimioteràpia va ser de 42 dies (21 -90 dies). Diversos estudis han relacionat l'inici precoç de quimioteràpia post cirurgia amb major benefici del tractament adjuvant. En un estudi amb 18.491 pacients amb càncer de còlon estadi III de la base de dades del SEER es va concloure que l'inici de quimioteràpia abans de 4 setmanes post cirurgia o de 5 a 8 setmanes té resultats similars a llarg termini (HR 1,045; IC 95% 0,92-1,18) en canvi hi ha un empitjorament en la SG al administrar la quimioteràpia de 9-12 setmanes post cirurgia (HR1,22; IC 95% 1,06 -1,4), de 13 a

16 setmanes post cirurgia (HR 1,25; IC 95% 1,04-1,5) i més enllà de les 17 setmanes post cirurgia (HR 1,96; IC 95% 1,66-2,33) ⁽¹⁰¹⁾. Un estudi amb base de dades de pacients a Holanda conclou també que el benefici en SG de la quimioteràpia iniciada de la setmana 5-8 post cirurgia és similar que si s'inicia a la setmana 4, però que a partir de la setmana 8 s'obtenen pitjors supervivències globals amb significació estadística. L'estudi analitza també els factors que es relacionen amb el retràs a l'inici de la quimioteràpia adjuvant: pacients >75 anys, pacients sotmesos a cirurgia urgent, complicacions post cirurgia com dehiscència anastomòtica o llarga estada hospitalària en el postoperatori. Tots aquests factors també poden ser un biaix en el pitjor pronòstic a llarg termini dels pacients que inicien la quimioteràpia de manera tardana. ⁽¹⁰²⁾

La mitjana de 6 setmanes a l'inici de tractament quimioteràpic es pot considerar com un estàndard de qualitat de la nostra sèrie i cap pacient ha iniciat tractament després de 12 setmanes post cirurgia.

Respecte al tipus de quimioteràpia adjuvant el més freqüent en el nostre estudi va ser l'administració de quimioteràpia segons esquema FOLFOX (5FU + Oxaliplatí) en un 52% de pacients, un 32% de pacients van rebre tractament segons l'esquema MAYO (5FU / Leucovorin en bolus), un 15% De Gramont (5FU / Leucovorin en infusió contínua) i un 2% van ser tractats amb Capecitabina (5FU oral).

El tipus de quimioteràpia adjuvant ha anat evolucionant al llarg dels anys ⁽⁸⁵⁾. Als anys 90 es van publicar els primers estudis que demostraven el benefici de la quimioteràpia basada en 5FU/Levamisol respecte a l'observació en pacients post operats de càncer de còlon estadi II i III ⁽¹⁰⁴⁾. Posteriorment diferents estudis van demostrar el benefici de la combinació de 5FU / Leucovorin (LV) en adjuvència passant a ser l'estàndard l'esquema MAYO (bolus 5FU/ LV diari durant 5 dies) ⁽¹⁰⁵⁾. A partir de l'any 2000 altres estudis van avaluar la diferència entre els diversos esquemes de 5FU/LV no trobant diferència en eficàcia, però demostrant que l'esquema en bolus (MAYO) suposava major toxicitat en forma de neutropènia, diarrea i estomatitis respecte als esquemes de 5FU en infusió contínua + LV (De Gramont). ⁽¹⁰⁶⁾⁽¹⁰⁷⁾

El 5FU oral (Capecitabina) també va demostrar ser equivalent en eficàcia respecte al 5FU ev ⁽¹⁰⁸⁾. L'any 2004 la publicació de l'estudi MOSAIC i posteriorment l'anàlisi final de l'estudi l'any 2009 va demostrar un petit benefici en supervivència global al afegir Oxaliplatí a l'esquema basat en 5FU en infusió contínua + LV ⁽⁷⁴⁾. A partir dels resultats d'aquest estudi a nivell de pràctica clínica habitual el tractament adjuvant amb FOLFOX va passar a ser l'estàndard en el càncer de còlon estadi II d'alt risc i estadi III. L'any 2012 un estudi post hoc de l'estudi MOSAIC va demostrar que en l'estadi II i en pacients majors de 70 anys amb estadi II o III l'addició d'Oxaliplatí al 5FU/LV no aportava benefici. ⁽¹⁰⁹⁾

En la nostra sèrie, compresa entre el 2002 i 2015, queda representat a nivell de pràctica clínica habitual els canvis en el tractament adjuvant que han suposat els diferents estudis i les diferents publicacions al llarg dels anys. Del 2002 al 2004 a la nostra sèrie predomina el tractament amb 5FU en monoteràpia principalment l'esquema MAYO amb bolus 5FU.

Amb els estudis que demostren la major toxicitat de l'esquema de 5FU en bolus, es veu clarament el detriment en l'ús de l'esquema MAYO i l'augment del tractament amb 5FU en infusió contínua – LV (esquema De Gramont) i l'esquema de 5FU oral (Capecitabina) al llarg dels anys.

Amb la publicació al 2004 de l'estudi MOSAIC que demostra benefici d'afegir Oxaliplatí queda palès a la nostra sèrie el predomini de tractament adjuvant amb FOLFOX del 2005 al 2012.

A partir del 2013 es reflexa l'impacte en la pràctica clínica assistencial de la publicació post hoc de l'estudi MOSAIC ⁽¹⁰⁹⁾ amb un predomini del tractament amb 5FU en monoteràpia (De Gramont i Capecitabina) amb reducció del número de pacients tractats amb FOLFOX.

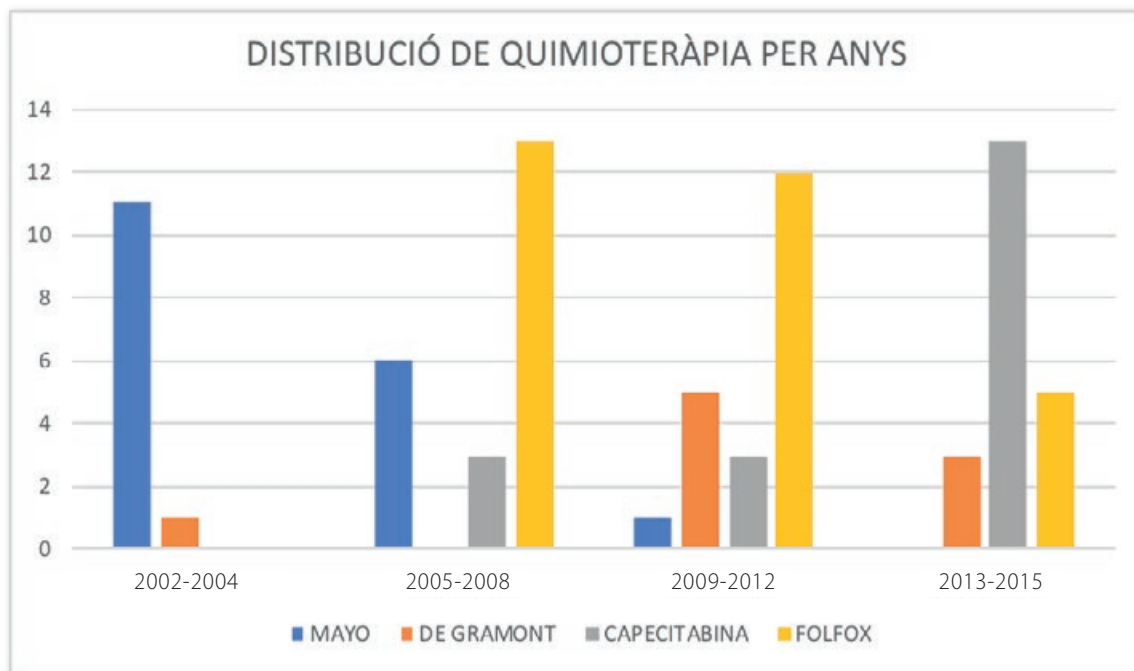


Figura 73. Distribució evolutiva al llarg dels anys del tractament de quimioteràpia adjuvant.

La majoria de pacients de la sèrie, un 85%, van completar els 6 mesos de quimioteràpia adjuvant amb una mitjana de temps de tractament de 5.6 mesos (1 mes – 6 mesos), per tant amb una bona selecció de pacients (no tractant pacients ancians a partir de 80 anys, no tractant pacients amb comorbiditats severes) les toxicitats del tractament es redueixen i només un 15% de pacients van haver de parar el tractament per toxicitats abans de completar els 6 mesos.

En els resultats del nostre estudi la quimioteràpia adjuvant en l'estadi II d'alt risc no ha demostrat benefici en SG ajustada per edat HR 0,59; IC 95% (0,29 -1,19); $p=0,144$.

Tampoc ha demostrat un benefici estadísticament significatiu en supervivència per càncer ajustada per edat HR 0,884; IC95% (0,338 – 2,31) $p=0,801$ ni en supervivència lliure de recaiguda HR 0,785; IC 95% (0,35-1,73) $p=0,549$.

En l'anàlisi multivariant, ajustant la quimioteràpia als factors pronòstics significatius en els pacients E.II alt risc de l'estudi bivariant, tampoc es demostra benefici de tractament amb quimioteràpia ni en SG, ni SCE ni SLR.

Un dels objectius de l'estudi és analitzar l'efecte de la quimioteràpia adjuvant segons l'estat de MMR System. En la nostra sèrie un 42.8% de pacients E.II alt risc dMMR i un 46.1% de pacients E. II alt risc pMMR van rebre tractament amb quimioteràpia adjuvant. Els resultats de l'estudi bivariant evidencien el no benefici de quimioteràpia adjuvant en els pacients E. II alt risc dMMR ni en SG ni en SLR. En els pacients E.II alt risc pMMR no s'observa benefici de la QT adjuvant en SG, però sí que s'observa un benefici al límit de la significació estadística ($p=0,052$) en SLR. Aquests resultats ens indiquen que, tot i que en el conjunt de pacients amb CC E.II alt risc del nostre estudi no s'observa benefici de quimioteràpia, el subgrup pMMR sembla que seria el més beneficiat de ser tractat amb quimioteràpia en termes de SLR.

Cal tenir en compte que un 37.5% de pacients que recauen són rescatats quirúrgicament això suposa que un 15% de pacients que han recaigut estiguin vius i lliures de malaltia al moment del punt de tall, pel què és difícil objectivar un benefici en SG dels tractaments adjuvants, ja que la supervivència

final dels pacients està influenciada pels tractaments posteriors a la recaiguda (resecció de metàstasis). Per altra banda un 12.5% de pacients estan vius amb malaltia oncològica activa al moment del punt de tall de l'estudi pel què caldria un seguiment més llarg per valorar l'impacte de les recaigudes en supervivència global.

Respecte al tipus de quimioteràpia administrada no s'observen diferències ni en SG, ni SCE, ni SLR entre el tractament de 5FU en monoteràpia respecte a la combinació de 5FU + Oxaliplatí, per tant en la nostra sèrie es corroboren els resultats dels estudis que no demostren benefici d'afegir Oxaliplatí en el tractament del càncer de còlon estadi II.⁽⁷⁴⁾

El benefici de la quimioteràpia adjuvant en l'estadi II és controvertit en els diferents estudis. S'ha de tenir en compte que el nostre estudi es tracta d'un estudi retrospectiu del tipus "real world data" i no es tracta d'un assaig prospectiu aleatoritzat.

Les característiques dels pacients amb estadi II alt risc tractats amb quimioteràpia vs no quimioteràpia no estan ben balancejades degut a que no és un estudi prospectiu randomitzat, trobant que el grup de pacients que ha rebut quimioteràpia és un grup més jove ($p < 0.001$) i de pitjor pronòstic amb major percentatge de pacients perforats ($p = 0.003$), major percentatge de T4 ($p = 0.001$) i major percentatge d'invasió angiolímfàtica ($p = 0.014$), això ens indica que a nivell de pràctica clínica habitual es tendeix a oferir el tractament de quimioteràpia adjuvant a l'estadi II als pacients més joves i amb més risc de recaiguda. No obstant, en l'anàlisi multivariant, ajustant el tractament de quimioteràpia a les diferents variables la quimioteràpia no demostra el seu efecte protector en l'estadi II d'alt risc.

Cal tenir en compte que la decisió del tractament adjuvant amb quimioteràpia a nivell assistencial, per tant a la nostra sèrie, es feia tenint en compte els factors recomanats a les guies clíniques (T4, debut amb oclusió o perforació, alt risc, invasió vascular, perineural o angiolímfàtica, < 12 ganglis). Tots aquests factors són factors pronòstics en l'evolució de la malaltia, alguns d'aquests han demostrat el seu paper pronòstic en el nostre estudi (T4, oclusió intestinal i < 12 ganglis), però no tenim evidència que siguin també factors predictius de resposta a quimioteràpia. La classificació actual en estadi II baix risc i alt risc segons els factors indicats ens determina dos grups pronòstics, però no determina que el grup d'alt risc i pitjor pronòstic hagi de tenir benefici del tractament de quimioteràpia.

Caldrien més biomarcadors, a part dels factors pronòstics clàssics, per ajudar a decidir el tractament de quimioteràpia en el càncer de còlon estadi II.

5.6 COM MILLORAR LA SELECCIÓ DE PACIENTS CANDIDATS A QUIMIOTERÀPIA ADJUVANT

MMR SYSTEM: La determinació de les proteïnes dels gens reparadors de l'ADN és un marcador molecular que ja a nivell de bibliografia ha demostrat ser un factor de bon pronòstic i predictiu de no resposta a quimioteràpia basada en 5FU. En la nostra sèrie el dMMR també demostra el seu paper protector en SLR, no demostrant-lo en SG probablement per la baixa n de pacients dMMR. Davant el bon pronòstic dels pacients dMMR amb les baixes tasses de recaiguda observades a la sèrie i el possible paper predictiu de no resposta a quimioteràpia proposarien incloure la determinació de les proteïnes dels gens reparadors de l'ADN a tots els pacients amb càncer de còlon estadi II d'alt risc i només plantejar el tractament de quimioteràpia en els pacients pMMR. Els pacients dMMR pel bon pronòstic no plantejaríem el tractament de quimioteràpia adjuvant.

A part dels factors pronòstics clinicopatològics avaluats a la nostra sèrie i les proteïnes del sistema de reparació de l'ADN, s'estan investigant altres marcadors moleculars que poden tenir un paper pronòstic i predictiu en el càncer de còlon estadi II. Alguns d'aquest marcadors moleculars emergents són:

SIGNATURES GENÈTIQUES: Diferents signatures genètiques (Oncotype DX colon cancer, ColoPrint, Veridex, GeneFX colon) han estat validades en diferents estudis en pacients amb càncer colorectal estadi II i III. Aquestes signatures aporten informació pronòstica de cada pacient, però no han demostrat ser predictives de resposta a quimioteràpia pel què no s'han introduït a nivell clínic com a eina per prendre decisions del tractament adjuvant⁽¹¹⁰⁾⁽¹¹¹⁾⁽¹¹²⁾. El gen que demostra més impacte pronòstic és CDX2, la manca d'expressió de CDX2 en els estudis de signatures genètiques identifica un subgrup de pacients d'alt risc i amb major benefici de quimioteràpia adjuvant.⁽¹¹³⁾

ADN TUMORAL CIRCULANT: La detecció d'ADN tumoral circulant després de resecció en el càncer de còlon estadi II permet identificar pacients d'alt risc de recaiguda. En un estudi amb 230 pacients amb càncer de còlon estadi II ressecat, en els pacients no tractats amb quimioteràpia es va detectar en un 7,9% la presència d'ADN tumoral circulant post cirurgia, d'aquests un 79% de pacients van presentar recaiguda de malaltia, dels pacients amb ADN tumoral circulant negatiu només van recaure un 9,8% de pacients. La presència d'ADN tumoral circulant dóna informació de malaltia residual i identifica els pacients estadi II amb alt risc de recaiguda⁽¹¹⁴⁾. Actualment hi ha estudis per avaluar el paper de l'ADN tumoral circulant en el càncer de còlon estadi II cara a predir el benefici a quimioteràpia adjuvant.


IMMUNOSCORE: Es tracta d'una classificació segons la densitat de CD3 i cèl·lules T-CD8 presents al tumor per quantificar la resposta immune del tumor. Es va calcular l'immunoscore de 2681 mostres de pacients amb càncer de còlon. Els pacients amb un alt immunoscore presenten menys risc de recaiguda i millor pronòstic. Dels 1424 pacients amb càncer de còlon estadi II de l'estudi la diferència en risc de recaiguda a 5 anys va ser estadísticament significativa entre els pacients immunoscore alt vs baix HR 0,33, IC 95% 0,21-0,52; p <0,0001. Immunoscore sembla un factor pronòstic rellevant en l'estadi II càncer colorectal que caldria corroborar amb més estudis per plantejar la seva implantació a la clínica.⁽¹¹⁵⁾



CONCLUSIONS

6. CONCLUSIONS

1. Els pacients amb càncer de còlon estadi II d'alt risc dMMR presenten més bon pronòstic principalment en supervivència lliure de recaiguda respecte dels pacients amb estadi II d'alt risc i pMMR, de manera que el pronòstic dels pacients estadi II d'alt risc i dMMR és similar al dels pacients amb estadi II de baix risc (sense factors coneguts de mal pronòstic).
2. Els factors associats a un mal pronòstic en l'estadi II de càncer de còlon ressecat són: l'edat, el T4, el debut amb oclusió intestinal, uns nivells de CEA preoperatori >5 i menys de 12 ganglis a la linfadenectomia.
3. El nostre estudi no demostra benefici del tractament amb quimioteràpia en els pacients amb càncer de còlon estadi II d'alt risc. No obstant, el subgrup de pacients amb càncer de còlon estadi II d'alt risc i pMMR sembla que són els que es poden beneficiar més del tractament amb quimioteràpia adjuvant en termes de supervivència lliure de recaiguda, encara que són necessaris més estudis per tal de confirmar aquesta hipòtesi.



LÍNIES D'INVESTIGACIÓ FUTURES

7. LÍNIES D'INVESTIGACIÓ FUTURES

Tant en la literatura com en el nostre estudi es corrobora el paper pronòstic del MMR system.

Els tumors dMMR són tumors immunògens amb millor pronòstic a llarg termini i que en diferents estudis s'ha corroborat que no es beneficien de la quimioteràpia adjuvant basada en 5FU, però degut a ser tumors immunògens i presentar un alt percentatge de mutacions els estudis amb tumors colorectals i no colorectals metastàtics dMMR demostren benefici al tractament amb immunoteràpia (anti PD1 i anti PDL1) pel què proposaríem avaluar el paper de la immunoteràpia com a tractament adjuvant del càncer de còlon localitzat (estadi II i III) dMMR associat al tractament de quimioteràpia estàndard basat en 5FU.

Proposaríem completar l'estudi molecular dels tumors dMMR. A la nostra sèrie hem determinat les mutacions de KRAS, NRAS i BRAF d'aquests tumors, però proposaríem determinar altres marcadors moleculars com l'expressió de PDL-1 ja que pot ser un factor predictiu de resposta a immunoteràpia i determinar l'immunoscore per comprovar si es tracta de tumors amb una alta resposta immune que els podria conferir un millor pronòstic i millor resposta a tractament amb immunoteràpia.

BIBLIOGRAFIA

8. BIBLIOGRAFIA

1. Sociedad Española Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2017.
2. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2017, with focus on lung cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017.
3. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. Guttmacher AE, Collins FS, editors. *N Engl J Med* 2003.
4. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, Bouvier A-M, Simon T, Allez M, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2013;145(1):166–175.
5. Aleksandrova K, Pischon T, Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Fedirko V, Norat T, et al. Combined impact of healthy lifestyle factors on colorectal cancer: a large European cohort study. *BMC Med*. 2011;12(1):168.
6. Grady WM, Markowitz SD. The Molecular Pathogenesis of Colorectal Cancer and Its Potential Application to Colorectal Cancer Screening. *Dig Dis Sci*. 2015;60(3):762–72.
7. Clarke CN, Kopetz ES. BRAF mutant colorectal cancer as a distinct subset of colorectal cancer: clinical characteristics, clinical behavior, and response to targeted therapies. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(6):660–7.
8. Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer - the stable evidence. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;7(3):153–62.
9. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015; 21(11):1350–6.
10. AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition.
11. Weiser MR, Goñen M, Chou JF, Kattan MW, Schrag D. Predicting survival after curative colectomy for cancer: Individualizing colon cancer staging. *J Clin Oncol*. 2011;29(36):4796–802.
12. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons W, Dixon MF, Mapstone NP, et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg*. 2002;235(4):449–57.
13. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol*. 2003;21(15):2912–9.
14. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(1):65–71.
15. Jestin P, Pålman L, Glimelius B, Gunnarsson U. Cancer staging and survival in colon cancer is dependent on the quality of the pathologists' specimen examination. *Eur J Cancer*. 2005;41(14):2071–8.
16. Tang L, Berlin J BP. Protocol of the examinations of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. College of American pathologists 2016.
17. Tsai H-L, Cheng K-I, Lu C-Y, Kuo C-H, Ma C-J, Wu J-Y, et al. Prognostic significance of depth of invasion, vascular invasion and numbers of lymph node retrievals in combination for patients with stage II colorectal cancer undergoing radical resection. *J Surg Oncol*. 2008;97(5):383–7.

18. Knijn N, Mogk SC, Teerenstra S, Simmer F, Nagtegaal ID. Perineural Invasion Is a Strong Prognostic Factor in Colorectal Cancer. *Am J Surg Pathol* 2016; 40(1):103–12.
19. Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol*. 2003;84(3):127–31.
20. Yang Y, Huang X, Sun J, Gao P, Song Y, Chen X, et al. Prognostic value of perineural invasion in colorectal cancer: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(6):1113–22.
21. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol*. 2010;28(2):264–71.
22. Kim MJ, Jeong S-Y, Choi S, Ryoo S-B, Park JW, Park KJ, et al. Survival Paradox Between Stage IIB/C (T4N0) and Stage IIIA (T1-2N1) Colon Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(2):505–12.
23. Quah H-M, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Landmann RG, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(5):503–7.
24. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(19):1420–5.
25. Morris M, Platell C, de Boer B, McCaul K, Iacopetta B. Population-based study of prognostic factors in stage II colonic cancer. *Br J Surg*. 2006;93(7):866–71.
26. Santos C, López-Doriga A, Navarro M, Mateo J, Biondo S, Martínez Villacampa M, et al. Clinicopathological risk factors of Stage II colon cancer: results of a prospective study. *Colorectal Dis*. 2013;15(4):414–22.
27. Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. *Surgery* 2000;127(4):370–6.
28. Tejero E, Mainar A, Fernández L, Tobío R, De Gregorio MA. New procedure for the treatment of colorectal neoplastic obstructions. *Dis Colon Rectum*. 1994;37(11):1158–9.
29. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM, et al. Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer. *J Clin Oncol*. 1995;13(12):2936–43.
30. Abdelrazeq AS, Scott N, Thorn C, Verbeke CS, Ambrose NS, Botterill ID, et al. The impact of spontaneous tumour perforation on outcome following colon cancer surgery. *Colorectal Dis*. 2008;10(8):775–80.
31. De Divitiis C, Nasti G, Montano M, Fisichella R, Iaffaioli RV, Berretta M. Prognostic and predictive response factors in colorectal cancer patients: Between hope and reality. *World J Gastroenterol*. 2014;20(41):15049–59.
32. Huh JW, Oh BR, Kim HR, Kim YJ. Preoperative carcinoembryonic antigen level as an independent prognostic factor in potentially curative colon cancer. *J Surg Oncol*. 2010; 101(5):396-400.
33. Park IJ, Choi G-S, Lim KH, Kang BM, Jun SH. Serum Carcinoembryonic Antigen Monitoring After Curative Resection for Colorectal Cancer: Clinical Significance of the Preoperative Level. *Ann Surg Oncol* 2009;16(11):3087–93.
34. Sajid KM, Parveen R, Durr-e-Sabih, Chaouachi K, Naeem A, Mahmood R, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in hookah smokers, cigarette smokers and non-smokers. *J Pak Med Assoc*. 2007;57(12):595–9.
35. Cheung WY, Shi Q, O'Connell M, Cassidy J, Blanke CD, Kerr DJ, et al. The predictive and prognostic value of sex in early-stage colon cancer: a pooled analysis of 33,345 patients from the ACCENT database. *Clin Colorectal Cancer*. 2013;12(3):179–87.

36. Majek O, Gondos A, Jansen L, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, et al. Sex differences in colorectal cancer survival: population-based analysis of 164,996 colorectal cancer patients in Germany. Suzuki H, editor. PLoS One. 2013;8(7).
37. 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. 2017;28(8):1713–29.
38. Meguid RA, Slidell MB, Wolfgang CL, Chang DC, Ahuja N. Is there a difference in survival between right- versus left-sided colon cancers? Ann Surg Oncol. 2008;15(9):2388–94.
39. Connor SO, King J, Kennedy G, Weiss JM, Pfau PR, Connor ESO, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Mortality by Stage for Right- Versus Left-Sided Colon Cancer: Analysis of Surveillance , Epidemiology , and End Results – Medicare Data. 2011;29(33):4401–9.
40. Warschkow R, Sulz MC, Marti L, Tarantino I, Schmied BM, Cerny T, et al. Better survival in right-sided versus left-sided stage I - III colon cancer patients. BMC Cancer. 2016;16(1):554.
41. Jiricny J. The multifaceted mismatch-repair system. Nat Rev Mol Cell Biol. 2006;7(5):335–46.
42. Wei K, Kucherlapati R, Edelmann W. Mouse models for human DNA mismatch-repair gene defects. Trends Mol Med. 2002;8(7):346–53.
43. Ryan E, Sheahan K, Creavin B, Mohan HM, Winter DC. The current value of determining the mismatch repair status of colorectal cancer: A rationale for routine testing. Crit Rev Oncol Hematol. 2017;116:38–57.
44. Kim T-M, Laird PW, Park PJ. The landscape of microsatellite instability in colorectal and endometrial cancer genomes. Cell. 2013;155(4):858–68.
45. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. JAMA. 2011;305(22):2304–10.
46. Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa JP. CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96(15):8681–6.
47. Sclafani F, Gullo G, Sheahan K, Crown J. BRAF mutations in melanoma and colorectal cancer: a single oncogenic mutation with different tumour phenotypes and clinical implications. Crit Rev Oncol Hematol. 2013;87(1):55–68.
48. Parsons MT, Buchanan DD, Thompson B, Young JP, Spurdle AB. Correlation of tumour BRAF mutations and *MLH1* methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. J Med Genet. 2012;49(3):151–7.
49. Lu KH, Wood ME, Daniels M, Burke C, Ford J, Kauff ND, et al. American Society of Clinical Oncology Expert Statement: collection and use of a cancer family history for oncology providers. J Clin Oncol. 2014;32(8):833–40.
50. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. Genet Med. 2009;11(1):35–41.
51. Snowsill T, Huxley N, Hoyle M, Jones-Hughes T, Coelho H, Cooper C, et al. A systematic review and economic evaluation of diagnostic strategies for Lynch syndrome. Health Technol Assess. 2014;18(58):1–406.

52. Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, Hampel HL, Thibodeau SN. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet Med*. 2009;11(1):42–65.
53. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res*. 1998;58(22):5248–57.
54. Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, Goldberg RM, Cunningham JM, Sargent DJ, et al. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol*. 2002;20(4):1043–48.
55. 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*. 2010;46(15):2788–98.
56. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic Review of Microsatellite Instability and Colorectal Cancer Prognosis. *J Clin Oncol*. 2004;23(3):609–18.
57. Poynter JN, Siegmund KD, Weisenberger DJ, Long TI, Thibodeau SN, Lindor N, et al. Molecular characterization of MSI-H colorectal cancer by MLH1 promoter methylation, immunohistochemistry, and mismatch repair germline mutation screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(11):3208–15.
58. 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*. 2010;28(20):3219–26.
59. 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*. 2009;45(10):1890–6.
60. Fink D, Nebel S, Aebi S, Zheng H, Cenni B, Nehmé A, et al. The role of DNA mismatch repair in platinum drug resistance. *Cancer Res*. 1996;56(21):4881–6.
61. Zaanen a., Flejou J-F, Emile J-F, Des GG, Cuilliere-Dartigues P, Malka D, et al. Defective Mismatch Repair Status as a Prognostic Biomarker of Disease-Free Survival in Stage III Colon Cancer Patients Treated with Adjuvant FOLFOX Chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2011;17(23):7470–8.
62. Des Guetz G, Lecaille C, Mariani P, Bennamoun M, Uzzan B, Nicolas P, et al. Prognostic impact of microsatellite instability in colorectal cancer patients treated with adjuvant FOLFOX. *Anticancer Res*. 2010;30(10):4297–301.
63. Kim ST, Lee J, Park SH, Park JO, Lim HY, Kang WK, et al. Clinical impact of microsatellite instability in colon cancer following adjuvant FOLFOX therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;66(4):659–67.
64. 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*. 2015;33(35):4176–87.
65. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J cancer*. 2010;127(12):2893–917.

66. 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*. 2004;22(10):1797–806.
67. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol*. 1999;17(5):1356–63.
68. 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*. 2004;22(10):1797–806.
69. 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*. 2007;370(9604):2020–9.
70. Figueredo A, Coombes ME, Mukherjee S. Adjuvant therapy for completely resected stage II colon cancer. *Cochrane database Syst Rev*. 2008;(3)
71. Wu X, Zhang J, He X, Wang C, Lian L, Liu H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy for stage II colorectal cancer: a systematic review of 12 randomized controlled trials. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(3):646–55.
72. O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte NK, Gangnon RE, Liou J-I, Heise CP, et al. Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3381–8.
73. 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*. 2004;350(23):2343–51.
74. 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*. 2009;27(19):3109–16.
75. 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*. 2004;22(16):3408–19.
76. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012;23(10):2479–516.
77. Kannarkatt J, Joseph J, Kurniali PC, Al-Janadi A, Hrinczenko B. Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer: A Clinical Dilemma. *J Oncol Pract*. 2017;13(4):233–41.
78. Hari DM, Leung AM, Lee J-H, Sim M-S, Vuong B, Chiu CG, et al. AJCC Cancer Staging Manual 7th Edition Criteria for Colon Cancer: Do the Complex Modifications Improve Prognostic Assessment? *J Am Coll Surg*. 2013;217(2):181–90.
79. Huang S-H, Tsai W-S, You J-F, Hung H-Y, Yeh C-Y, Hsieh P-S, et al. Preoperative Carcinoembryonic Antigen as a Poor Prognostic Factor in Stage I-III Colorectal Cancer After Curative-Intent Resection: A Propensity Score Matching Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(6):1685–94.
80. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem [Internet]*. 2001;47(4):624–30.
81. Vera R, Aparicio J, Carballo F, Esteva M, González-Flores E, Santianes J, et al. Recommendations for follow-up of colorectal cancer survivors. *Clin Transl Oncol*. 2019

82. Godhi S, Godhi A, Bhat R, Saluja S. Colorectal Cancer: Postoperative Follow-up and Surveillance. *Indian J Surg.* 2017;79(3):234–7.
83. Weiss JM, Pfau PR, O'Connor ES, King J, LoConte N, Kennedy G, et al. Mortality by stage for right- versus left-sided colon cancer: Analysis of surveillance, epidemiology, and end results-medicare data. *J Clin Oncol.* 2011.
84. Qiu M, Hu J, Yang D, Cosgrove DP, Xu R. Pattern of distant metastases in colorectal cancer: a SEER based study. *Oncotarget.* 2015;6(36):38658–66.
85. 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 (London, England).* 2008;371(9617):1007–16.
86. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer.* 2006;94(7):982–99.
87. Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Y, Liao X, Yamauchi M, Nishihara R, et al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(15):1151–6.
88. Popovici V, Budinska E, Bosman FT, Tejpar S, Roth AD, Delorenzi M. Context-dependent interpretation of the prognostic value of BRAF and KRAS mutations in colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2013;13(1):439.
89. Yoon HH, Tougeron D, Shi Q, Alberts SR, Mahoney MR, Nelson GD, et al. KRAS codon 12 and 13 mutations in relation to disease-free survival in BRAF-wild-type stage III colon cancers from an adjuvant chemotherapy trial (N0147 alliance). *Clin Cancer Res.* 2014;20(11):3033–43.
90. Blons H, Emile JF, Le Malicot K, Julié C, Zaanani A, Tabernero J, et al. Prognostic value of KRAS mutations in stage III colon cancer: post hoc analysis of the PETACC8 phase III trial dataset. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2014;25(12):2378–85.
91. Taieb J, Tabernero J, Mini E, Subtil F, Folprecht G, Van Laethem J-L, 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.
92. Sargent DJ. Effect of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin With or Without Cetuximab on Survival Among Patients With Resected Stage III Colon Cancer. *JAMA.* 2012;307(13):1383.
93. Overman MJ, Ernstoff MS, Morse MA. Where We Stand With Immunotherapy in Colorectal Cancer: Deficient Mismatch Repair, Proficient Mismatch Repair, and Toxicity Management. *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Annu Meet.* 2018;38(38):239–47.
94. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017;357(6349):409–13.
95. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2509–20.
96. O'Neil BH, Wallmark JM, Lorente D, Elez E, Raimbourg J, Gomez-Roca C, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced colorectal carcinoma. Lesinski G, editor. *PLoS One.* 2017;12(12).
97. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz H-J, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1182–91.

98. Iwashyna TJ, Lamont EB. Effectiveness of adjuvant fluorouracil in clinical practice: a population-based cohort study of elderly patients with stage III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(19):3992–8.
99. 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*. 2001;345(15):1091–7.
100. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1465–71.
101. Gao P, Huang X, Song Y, Sun J, Chen X, Sun Y, et al. Impact of timing of adjuvant chemotherapy on survival in stage III colon cancer: a population-based study. *BMC Cancer*. 2018;18(1):234.
102. Bos ACRK, van Erning FN, van Gestel YRBM, Creemers GJM, Punt CJA, van Oijen MGH, et al. Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer. *Eur J Cancer*. 2015;51(17):2553–61.
103. Hall MJ, Morris AM, Sun W. Precision Medicine Versus Population Medicine in Colon Cancer: From Prospects of Prevention, Adjuvant Chemotherapy, and Surveillance. *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Annu Meet*. 2018;38(38):220–30.
104. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990.
105. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet*. 1995;345(8955):939–44.
106. Saini A, Norman AR, Cunningham D, Chau I, Hill M, Tait D, et al. Twelve weeks of protracted venous infusion of fluorouracil (5-FU) is as effective as 6 months of bolus 5-FU and folinic acid as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2003;88(12):1859–65.
107. 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*. 2007;25(24):3732–8.
108. 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*. 2005;352(26):2696–704.
109. Tournigand C, André T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol [Internet]*. 2012;30(27):3353–60.
110. Gray RG, Quirke P, Handley K, Lopatin M, Magill L, Baehner FL, et al. Validation study of a quantitative multigene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for assessment of recurrence risk in patients with stage II colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(35):4611–9.
111. Yothers G, O’Connell MJ, Lee M, Lopatin M, Clark-Langone KM, Millward C, et al. Validation of the 12-Gene Colon Cancer Recurrence Score in NSABP C-07 As a Predictor of Recurrence in Patients With Stage II and III Colon Cancer Treated With Fluorouracil and Leucovorin (FU/LV) and FU/LV Plus Oxaliplatin. *J Clin Oncol*. 2013;31(36):4512–9.
112. Di Narzo AF, Tejpar S, Rossi S, Yan P, Popovici V, Wirapati P, et al. Test of four colon cancer risk-scores in formalin fixed paraffin embedded microarray gene expression data. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(10).

113. Dalerba P, Sahoo D, Paik S, Guo X, Yothers G, Song N, et al. CDX2 as a Prognostic Biomarker in Stage II and Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2016;374(3):211–22.
114. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, Li L, Springer S, Kinde I, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med* [Internet]. 2016 Jul 6 [cited 2019 Jul 9];8(346):346.
115. Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, Bindea G, Ou F-S, Bifulco C, et al. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet*. 2018;391(10135):2128–39.



ANNEXOS

9. ANNEXOS

9.1 FINANÇAMENT

Aquest projecte ha estat finançat per una donació desinteressada únicament amb fins d'investigació de l'associació de pacients "Maresme Oncològic" al servei d'Oncologia Mèdica de l'Hospital de Mataró.

9.2 INFORME COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA



HOSPITAL DE MATARÓ
CONSORCI SANITARI DEL MARESME

INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

MATEU SERRA PRAT, Secretari del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme

CERTIFICA

Que aquest Comitè ha avaluat la proposta presentada per la **Dra. R. Querol** per tal que sigui realitzat a l'Hospital de Mataró el projecte de recerca titulat: **Estudi del paper pronòstic del "Mismatch Repair System" i altres factors clinicopatològics en el càncer de colon estadi II**

amb els medicaments: ---

i considera que:

Es compleixen els requisits necessaris d' idoneïtat del protocol en relació amb els objectius de l'estudi i estan justificats els riscos i molèsties previsibles per al subjecte.

La capacitat de l'investigador i els mitjans disponibles són apropiats per a dur a terme l'estudi.

I que aquest Comitè accepta (*) que aquest projecte de recerca sigui realitzat a **Hospital de Mataró** per la **Dra. R. Querol** com a Investigadora Principal.

Ho firmo a Mataró a 25 de març de 2015

Firmat:

Mateu Serra Prat
Secretari CEIC del CSdM

* veure comentari del comitè en full annex



HOSPITAL DE MATARÓ
CONSORCI SANITARI DEL MARESME

Comentari del Comitè:

El CEIC considera que no és necessari l'exigència del Consentiment Informat ja que:

- 1) Es tracta d'un estudi observacional i retrospectiu.
- 2) L'obtenció d'aquest consentiment no és possible en aquells casos de pacients que hagin mort o requereix un esforç no raonable en aquells casos de pacients que han estat donats d'alta.
- 3) Es tracta d'una investigació d'interès general que realitzarà la mateixa institució que va obtenir les mostres i que garanteix la confidencialitat de les dades de caràcter personal.

Malgrat això, encara que no sigui l'objectiu de l'estudi avaluar el possible risc de tenir una Síndrome de Lynch, ja que els resultats d'algunes anàlisis d'aquest projecte de recerca poden desvetllar un major risc de patir aquesta síndrome en alguns pacients, en aquest cas s'actuarà segons la pràctica clínica habitual contactant amb el pacient i informant-lo que degut a una revisió dels casos de càncer de colon d'estadiatge II es considera que el seu cas compleix criteris per fer, si vol, un estudi de Consell Genètic de la malaltia.



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina
Departament de Medicina