



# Cáncer colorrectal metastásico: supervivencia global con diferentes alternativas de tratamiento en Lima Metropolitana

## *Metastatic colorectal cancer: overall survival rates with different therapy approaches in Lima*

Franklin Aldecoa<sup>1,2,a</sup>

- 1 Clínica Internacional. Lima, Perú.
- 2 Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. Lima, Perú.
- a Médico Oncólogo Clínico

### Correspondencia

Franklin Aldecoa Bedoya  
franklin.aldecoa@yahoo.com

Recibido: 26/05/2019

Arbitrado por pares

Aprobado: 04/09/2019

Citar como: Aldecoa F. Cáncer colorrectal metastásico: supervivencia global con diferentes alternativas de tratamiento en Lima Metropolitana. Acta Med Peru. 2019;36(3):195-201

### RESUMEN

**Objetivos:** Evaluar la supervivencia global del cáncer colorrectal metastásico en Lima Metropolitana de acuerdo a la terapia empleada (independientemente del estado mutacional del gen K-ras) y comparar los resultados con los obtenidos en otros estudios similares en el mundo. **Materiales y métodos:** Estudio multicéntrico retrospectivo. Se analizaron las historias clínicas de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, entre enero del 2010 y diciembre del 2014, en pacientes que fueron tratados en hospitales especializados de Lima Metropolitana. De los 419 casos con diagnóstico de cáncer colorrectal metastásico, 320 cumplieron con los criterios de inclusión correspondientes (76,4%), por lo cual fueron considerados en este estudio. **Resultados:** La mediana de la edad del total de participantes fue 63 años (rango: 15 a 90 años). El porcentaje de supervivencia a 2 y 5 años fue: 87,3% y 12,9% para aquellos que fueron sometidos a resección de metástasis y fue de 39,6% y 9,1% para aquellos pacientes con tratamiento quimioterápico (con o sin terapia biológica), la diferencia en estos dos grupos fue estadísticamente significativa en favor de la resección de las metástasis ( $p < 0,001$ ). La mediana de supervivencia global fue de 18,1 meses (IC 95%: 16,5-19,7) para el grupo que recibió quimioterapia versus 24,2 meses (IC 95%: 18,1-30,3) para los pacientes que recibieron anticuerpos monoclonales más quimioterapia; aunque, no hubo diferencias significativas. **Conclusiones:** La supervivencia evaluada en los diferentes grupos del estudio, independientemente del estado mutacional del exón 2 del gen K-ras, estuvo encuadrada dentro de lo que usualmente se puede encontrar reportado en la literatura médica actual.

**Palabras clave:** Neoplasias colorrectales; Quimioterapia adyuvante; Metástasis de la neoplasia; Análisis de supervivencia (fuente: DeCS-BIREME).

## ABSTRACT

**Objectives:** To assess overall survival rates of metastatic colorectal cancer in Lima, according to the therapy schedule used (independently of the K-ras gene mutational status), and to compare these results with those obtained in other similar studies elsewhere. **Materials and Methods:** This is a retrospective multicenter study. Clinical records of patients with metastatic colorectal cancer treated in specialized Lima hospitals within a time frame between January 2010 and December 2014 were analyzed. Out of 419 cases with a diagnosis of metastatic colorectal cancer, 320 (76.4%) complied with inclusion criteria and were considered for this study. **Results:** Mean age for participants was 63 years (range: 15 to 90 years). Survival 2-year and 5-year rates were 87.3% and 12.9% for those who underwent metastatic disease resection, and 39.6% and 9.1% for those patients who received chemotherapy (with or without biologics). Differences were statistically significant, favoring metastatic disease resection ( $p < 0.001$ ). Median overall survival rates were 18.1 months (95% CI: 16.5–19.7) for patients treated with chemotherapy and 24.2 months (95% CI: 18.1–30.3) for those who received monoclonal antibodies plus chemotherapy, but there were no significant differences between these groups. **Conclusions:** Survival rates found in the different groups included in this study, independently of the mutational status of the exon 2 of the K-ras gene, were well within the ranges that have been usually reported in the literature.

**Keywords:** Colorectal neoplasms; Chemotherapy, adjuvant; Neoplasm metastasis; Survival analysis (source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los cánceres más predominantes en el mundo; es el tercer cáncer más común en hombres (746 000 casos, el 10,0% del total) y la segunda en mujeres (614 000 casos, un 9,2% del total). Casi el 55% de los casos ocurren en los países más desarrollados [1]. En el Perú y de acuerdo al último reporte del Registro de Lima Metropolitana (2010-2012), hubo una tasa de incidencia estandarizada de CCR de 14,4 casos por 100 000 habitantes y representó el 6,7% de todas las neoplasias malignas vistas en este período [2].

Alrededor de 75% de los casos nuevos se presentan en forma esporádica; en el 15 al 20% de los casos existen antecedentes familiares de carcinoma colorrectal. El CCR se presenta, en orden de frecuencia, en la región recto-sigmoidea (55%), ciego (13%), colon transverso (11%), colon ascendente (9%) y colon descendente (6%) [3]. La metástasis a distancia se diagnostica en aproximadamente el 20% de los pacientes en el momento del diagnóstico [4], y un 25-35% desarrolla metástasis metacrónica durante el curso de la enfermedad [5].

La mayoría de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) no pueden curarse, aunque un subconjunto de pacientes con enfermedad metastásica aislada en el hígado y/o pulmón, recidiva local o enfermedad intra-abdominal limitada son potencialmente curables con cirugía [6]. Para otros pacientes con CCRM, el tratamiento es paliativo y generalmente consiste en quimioterapia sistémica [7]. Por ende, los objetivos del tratamiento en esta etapa son prolongar la supervivencia general y mantener la calidad de vida durante el mayor tiempo posible; por ello, la exposición a todos los agentes activos proporciona los resultados más óptimos [8,9]. La disponibilidad de quimioterapia sistémica cada vez más efectiva ha despertado el interés en la quimioterapia sistémica preoperatoria o neoadyuvante antes de la resección hepática. La quimioterapia sistémica neoadyuvante tiene el potencial de convertir a algunos pacientes con metástasis hepáticas grandes o inicialmente no resecables en enfermedades

resecables, aunque la frecuencia real con la que esto ocurre es probablemente baja [10].

Los tres agentes activos de quimioterapia para el tratamiento de CCRM son: fluoropirimidinas, irinotecán y oxaliplatino. La proporción de pacientes expuestos a las tres clases de fármacos durante el curso de la terapia se correlaciona fuertemente con la supervivencia media en todos los grandes ensayos de fase III publicados en la última década [10]. Para los pacientes que pueden tolerar, el uso de combinación de quimioterapia, un doblete es el estándar: FOLFOX (oxaliplatino más leucovorina y fluorouracilo) u oxaliplatino más capecitabina (XELOX o CAPOX), o FOLFIRI (irinotecán más leucovorina y fluorouracilo), los cuales pueden acompañarse o no, de anticuerpos monoclonales que inhiben el Receptor del Factor de Crecimiento Endotelial Vascolar (Bevacizumab), o aquellos que inhiben el Receptor del Factor de Crecimiento Epitelial o HER-1 (Cetuximab, Panitumumab), los cuales debieran usarse cuando no existe mutación del gen K-ras [11,12].

El propósito de este estudio es evaluar la supervivencia del CCRM de acuerdo a la terapia empleada, al margen del estado mutacional del K-ras y comparar los resultados con los obtenidos en otros estudios similares.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

Estudio multicéntrico observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo.

### Población y muestra

A partir de un estudio previo, se obtuvo información, como subproducto de este estudio [13]. Entre enero del año 2010 y diciembre de 2013, se realizó el testeo de la mutación en el exón 2 del gen K-ras en tumores de pacientes con cáncer colorrectal metastásico en algunos laboratorios de diagnóstico de biología

molecular de Lima. A partir de la base de datos de esta población, motivo de otro estudio, se revisaron las historias clínicas de los pacientes evaluados en los principales hospitales de Lima: Hospital Edgardo Rebagliati, Guillermo Almenara, Instituto de Enfermedades Neoplásicas, Militar, de la Fuerza Aérea, y Clínicas Privadas. Del total potencial se encontraron y revisaron 540 historias clínicas de pacientes con CCRm con evaluación del estado mutacional del exón 2 del gen K-ras (540 de un potencial total de aproximadamente 700 pacientes en el Perú: 77%).

Del total de historias clínicas revisadas (419/540: 77,6%) correspondieron a pacientes con cáncer colorrectal metastásico. De los 419 casos encontrados, 320 cumplieron con los criterios de inclusión correspondientes (320/419: 76,4%).

### Variables de estudio

Se obtuvieron los datos pertinentes de las historias clínicas en una hoja de datos: datos clínicos completos en relación al tumor, fecha de diagnóstico histológico confirmado, confirmación del test K-ras en las muestras, fechas de inicio de tratamiento, tipos de tratamiento, tiempo de tratamiento (número de ciclos en caso de quimioterapia o tratamiento biológico), y evolución clínica a través del tiempo.

### Consideraciones éticas

La información clínica fue codificada en un banco de datos de identidades de tal forma que los nombres de los pacientes no aparecen directamente. La codificación y manejo de esta data es responsabilidad directa del Investigador Principal (IP), quien es el único que ha obtenido y guardado los datos en forma separada, de la forma más conveniente (en una sola computadora personal, con claves de seguridad conocidas sólo por el IP).

### Análisis estadístico

Las evaluaciones estadísticas han incluido tabulaciones descriptivas para caracterizar la población de estudio (medidas de resumen numérico y métodos gráficos). La supervivencia global se ha determinado desde la fecha de diagnóstico de la metástasis hasta la fecha de fallecimiento o fecha de último control. Las curvas de supervivencia han sido estimadas mediante el método de Kaplan-Meier; mientras que las comparaciones de las curvas de supervivencia se realizaron mediante el Test de Long Rank o Breslow. Para fines de interpretación, se estimó la mediana de supervivencia, así como el *Hazard Ratio* y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Las evaluaciones estadísticas se realizaron mediante el programa IBM SPSS Statistics for Windows, Versión 23.0 (IBM Corp®. 2015) considerando un nivel de significancia de 5%.

## RESULTADOS

Las características clínicas, modalidades de tratamiento y regímenes de quimioterapia, con o sin anticuerpos monoclonales de la población total de este estudio, independientemente del estado mutacional del gen K-ras, pueden verse en las Tablas 1 y 2. La mediana de la edad del total de participantes fue 63 años (rango: 15 a 90 años); del total, 251 pacientes provinieron de Lima (78,4%)

**Tabla 1.** Características clínicas de los pacientes con CCRm evaluados en el estudio (n=320).

Características	n	%
<b>Edad</b>		
Mediana (rango)	63 (15, 90)	
<60 años	134	41,9
>= 60 años	186	58,1
Desconocido	2	-
<b>Sexo</b>		
Femenino	146	45,6
Masculino	174	54,4
<b>Raza</b>		
Amarilla	4	1,3
Blanca	37	11,6
Mestiza	279	87,2
<b>ECOG</b>		
0	66	20,6
1	218	68,1
2	36	11,3
<b>Sitio</b>		
Colon derecho	65	20,3
Colon transverso	23	7,2
Colon izquierdo	111	34,7
Colon der + izquierdo	1	0,3
Recto	87	27,2
No determinado	33	10,3
<b>Metástasis al inicio</b>		
No	128	40,0
Sí	192	60,0
<b>Metástasis de inicio</b>		
No	128	40,0
Sí	192	60,0
<b>Sitios de metástasis</b>		
Hígado	104	32,5
Pulmón	27	8,4
Hígado y pulmón	44	13,8
Carcinomatosis	53	16,6
Otros	92	28,8

CCRm: Cáncer colorrectal metastásico;

y 68 de provincias (21,3%). Respecto al sitio del origen del CCR, no se pudo determinar en 34 casos (10,6%), por carcinomatosis en la mayoría; estuvo en colon ascendente en 65 casos (20,3%); en colon transverso en 23 casos (10,0%); colon descendente incluyendo sigmoides en 111 casos (34,7%); y en recto en 87 casos (27,2%). Cerca del 80% de la población total tuvo cirugía del tumor primario

y 24% resección de las metástasis (10,6% recibió tratamiento neoadyuvante). Aproximadamente 90% de pacientes con CCRm recibió quimioterapia con o sin anticuerpos monoclonales en la primera línea de tratamiento (Tabla 2).

**Tabla 2.** Tipo de tratamiento recibido por los pacientes con CCRm evaluados en el estudio (n=320).

Características	n	%
Cirugía al primario		
No	65	20,3
Sí	253	79,2
ND	2	0,5
Cirugía por metástasis		
No	243	75,9
Sí	76	23,8
ND	1	0,3
Tratamiento *		
Neoadyuvante	33	23,6
Adyuvante	107	76,4
Quimioterapia de 1ra línea		
No	33	10,3
Qt	213	66,6
Qt + anticuerpos	74	23,1
Quimioterapia de 2da línea *		
No	118	41,1
Qt	117	40,8
Qt + anticuerpos	52	18,1
Anticuerpos (en 1ra o 2da línea)		
No	33	10,3
Qt	192	60,0
Qt + anticuerpos	95	29,7

CCRm: cáncer colorrectal metastásico; Qt: quimioterapia.

(\*) Resultados no suman 320, porcentajes obtenidos en base a la sumatoria por categorías.

### Supervivencia global de pacientes con CCRm con las diferentes alternativas terapéuticas

Se evaluó básicamente tres grupos bien diferenciados desde el punto de vista histórico en cuanto a las respuestas al tratamiento y la supervivencia global. Se agrupó a los pacientes de acuerdo a la modalidad terapéutica recibida: A) aquellos pacientes que, por sus condiciones, solo recibieron tratamiento de soporte [n=17]; B) aquellos que tuvieron la posibilidad de resección quirúrgica de las metástasis (metastastectomía), con o sin tratamiento neoadyuvante, adyuvante o ambos [n=76]; y C) aquellos que tuvieron tratamiento con quimioterapia asociada o no a una terapia biológica con anticuerpos monoclonales, pero que no fueron metastastectomizados [n=227]; La mediana y las tasas

de supervivencia global a 2 y 5 años fueron muy diferentes en los 3 grupos: A) la mediana de supervivencia global para los pacientes con CCRm y tratamiento de soporte fue de 4,2 meses (IC 95%: 3.0-5.4) y no hubo sobrevivientes después de los 2 años; B) aquellos pacientes que tuvieron cirugía a las metástasis con o sin tratamiento complementario, tuvieron una mediana de supervivencia global de 46,8 meses (IC 95%: 35.9-57.6); C) la mediana de supervivencia global para aquellos pacientes con CCRm, que recibieron algún tipo de tratamiento con quimioterapia con o sin terapia biológica, pero que no fueron sometidos a metastastectomía, fue 18,8 meses (IC 95%: 17,0-20,6). Los porcentajes de supervivencia a 2 y 5 años fueron: 87,3% y 12,9% para aquellos que fueron metastastectomizados y 39,6% y 9,1% para los pacientes con tratamiento quimioterápico (con o sin terapia biológica), la diferencia en estos dos grupos fue estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) (Figura 1).

### Evaluación de la supervivencia global de los pacientes con CCRm que recibieron tratamiento con quimioterapia versus anticuerpos monoclonales (con o sin quimioterapia)

Se evaluó la mediana de supervivencia global entre aquellos pacientes que habían recibido sólo quimioterapia en la primera línea de tratamiento para CCRm (n= 213) versus aquellos que recibieron tratamiento con anticuerpos monoclonales con o sin quimioterapia (n=74). La mediana de supervivencia global fue de 18,1 meses (IC 95%: 16,5-19,7) para el grupo que recibió quimioterapia versus 24,2 meses (IC 95%:18,1-30,3) para los pacientes que recibieron anticuerpos monoclonales; la tasa de supervivencia a 2 años fue mayor en los que recibieron anticuerpos monoclonales (50,2% versus 35,8%), la diferencia fue estadísticamente significativa ( $p = 0,024$ ) (Figura 2).

Hubo 287 pacientes (89,6% del total general de los pacientes evaluados), que recibieron algún tratamiento sistémico como primera línea para CCRm; cerca del 65% recibió quimioterapia con el régimen FOLFOX y 23% pacientes recibieron FOLFIRI; 74 pacientes recibieron anticuerpos monoclonales asociados o no a un tratamiento con quimioterapia (aproximadamente 26% de todos los que recibieron tratamiento sistémico), en fracciones prácticamente similares para cetuximab y bevacizumab. Solo 52,8% del total de pacientes que inicialmente recibió una primera línea de tratamiento, llegó a recibir una segunda línea, con quimioterapia (con o sin anticuerpos monoclonales).

## DISCUSIÓN

Cuando se evaluó la supervivencia global de pacientes con CCRm con las diferentes alternativas terapéuticas, se encontró que la mediana de supervivencia global para los pacientes con CCRm con tratamiento de soporte fue de 4,2 meses. Esto se podría encontrar en relación a lo que se ha demostrado en varias publicaciones que evaluaron pacientes con CCRm no resecable y que recibieron tratamiento de soporte; estos pacientes tienen mal pronóstico y una mediana de supervivencia global (SG) de

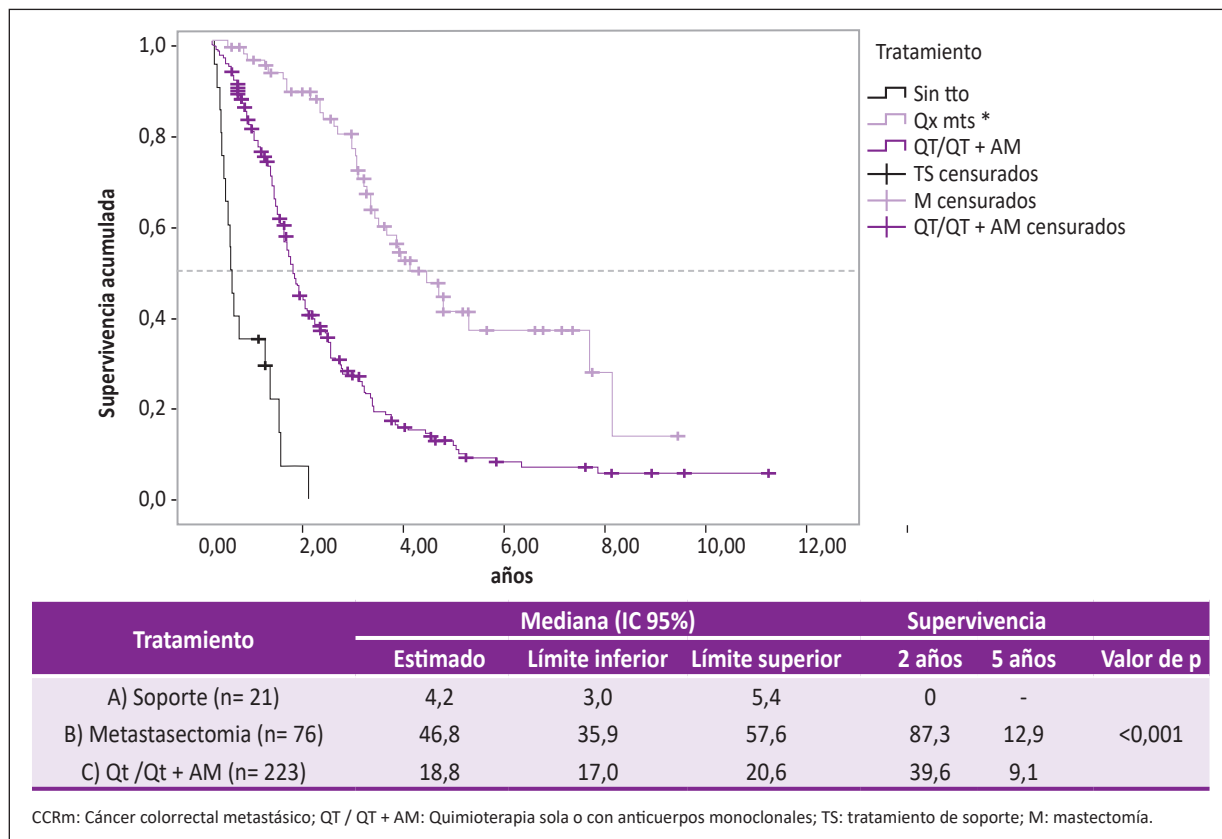


Figura 1. Supervivencia global de pacientes con CCRm con las diferentes alternativas terapéuticas.

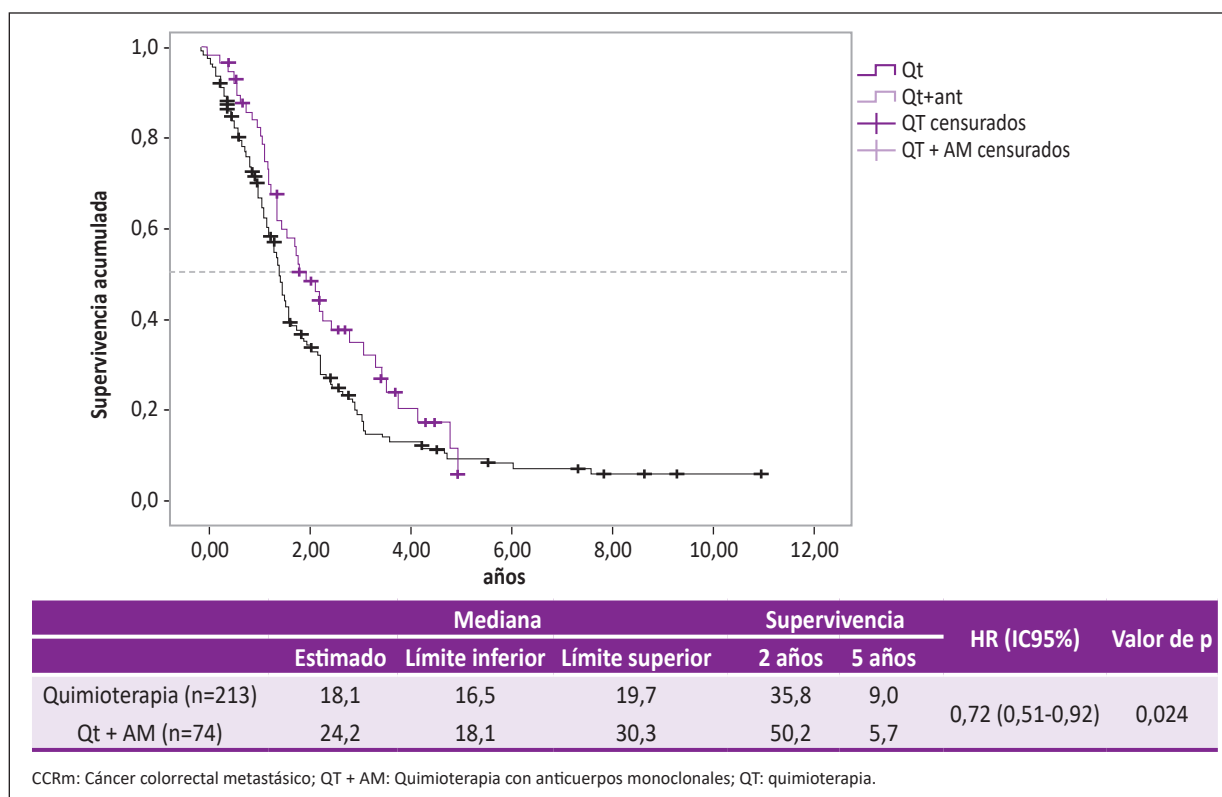


Figura 2. Evaluación de la supervivencia global de los pacientes con CCRm que recibieron tratamiento quimioterapia versus anticuerpos monoclonales (con o sin quimioterapia), como primera línea de tratamiento.

**Tabla 3.** Comparación de los estudios clínicos con regímenes de quimioterapia con y sin anticuerpos monoclonales, en CCRm y estado K-ras.

Estudio	Brazos	Régimen	OS (meses)	Valor de p
OPUS-2 [28]	ITT (n=337)	Folfox-4 (n=168) Cetuximab + Folfox (n=169)	18,0 18,3	0,910
CRYSTAL [29]	ITT (n=1198)	Folfiri (n=599) Cetuximab + Folfiri (n=599)	18,6 19,9	0,310
AVF2107 [30]	ITT (n=813)	IFL (n=411) Bevacizumab + IFL (n=402)	15,6 20,3	0,001
Estudio actual	ITT (n=287)	QT (n=213) Anticuerpos monoclonales + QT (n=74)	18,1 24,2	0,024

CCRm: Cáncer colorrectal metastásico; OS: Supervivencia global; ITT: Intento de tratamiento

aproximadamente 5 meses [14]. En esta investigación, la mediana de supervivencia global para pacientes con CCRm, que no fueron sometidos a metastasectomía y que recibieron tratamiento con quimioterapia (con o sin terapia biológica) fue de 18,8 meses; porcentaje cercano a lo que se reporta en la literatura médica en pacientes con CCRm que reciben algún tipo de quimioterapia, los cuales pueden llegar a tener una supervivencia media cercana a los 20 meses.

La supervivencia global media a 5 años usando quimioterapia combinada como FOLFOX, FOLFIRI o FOLFOXIRI, puede llegar a valores entre 5% y 10% [15-18]; en la presente investigación la supervivencia a 5 años para este grupo fue de 9,1%. Los pacientes metastasectomizados con o sin tratamiento complementario, tuvieron una mediana de supervivencia global de 46,8 meses, muy cercano a lo reportado por otros autores [19-21]; la resección hepática es el tratamiento más eficaz en la consecución de supervivencia de largo plazo y ofrece la posibilidad de curación, los pacientes con resección completa de las metástasis hepáticas (R0), tienen una tasa de supervivencia media a 5 años de aproximadamente un 45% y a 10 años de 25% [22-25].

Respecto al tratamiento con quimioterapia versus anticuerpos monoclonales (con o sin quimioterapia), en la supervivencia global de los pacientes con CCR metastásico, se puede ver en la Tabla 2, las respuestas comparativas de este estudio, frente a los estudios más importantes tanto con cetuximab y bevacizumab con y sin quimioterapia, respecto a la mediana de supervivencia global, tanto en la población con intención de tratamiento (ITT) independientemente del K-ras, como en la población evaluada respecto a este biomarcador. Los esquemas usados en este estudio, están vigentes actualmente para el tratamiento del CCR metastásico, tanto los componentes quimioterápicos, como los anticuerpos monoclonales (bevacizumab y cetuximab) y son considerados en las guías internacionales más importantes [26,27]. En todos los casos, se evidencia una mejor supervivencia a favor de las combinaciones de quimioterapia con anticuerpos monoclonales versus quimioterapia sola, aunque en la mayor parte de los casos, la relación no tuvo significancia estadística, probablemente por el tamaño muestral.

Finalmente, se concluye que la supervivencia global de los pacientes con CCRm es significativamente mejor cuando han sido sometidos a metastasectomía que cuando han sido tratados con quimioterapia (con o sin anticuerpos monoclonales). El grupo con peores resultados, tal cual se esperaba, es aquel que solo recibió tratamiento de soporte. Los resultados en estos grupos de pacientes, evaluados en base a la modalidad de tratamiento, son muy cercanos a los hallados en la literatura médica internacional. La supervivencia de los pacientes con CCRm, tratados con anticuerpos monoclonales acompañados o no con regímenes de quimioterapia, independientemente del estado mutacional del K-ras, es significativamente mejor que el uso de la quimioterapia sola. Los hallazgos de este estudio, independientemente del estado mutacional del exón 2 del gen K-ras, estuvieron encuadrados dentro de lo que usualmente se puede encontrar reportado en la literatura médica actualizada.

**Contribuciones de autoría:** Este estudio tiene un autor único, quien se hace responsable de la concepción, diseño del estudio, elaboración del manuscrito, análisis estadístico, y revisión crítica de la versión enviada a publicación. Adicionalmente, el autor se compromete a responder sobre todos los aspectos del artículo; asegurándose que lo relacionado con la exactitud o integridad de cualquier parte del trabajo se encuentra adecuadamente investigado y resuelto.

**Fuente de financiamiento:** autofinanciado

**Conflicto de interés:** no existe ningún conflicto de interés.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-386.
2. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010-2012 [Internet]. Volumen 5. Lima: INEN; 2016 [citado 3 jun 2019]. Disponible en: <http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/>

- pdf/banners\_2014/2016/Registro%20de%20C3%A1ncer%20Lima%20Metropolitana%202010%20-%202012\_02092016.pdf
3. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, Amisano M, Massucco P, Sperti E, *et al.* Asymptomatic colorectal cancer with un-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol.* 2007;14(2):766-70.
  4. Kemeny N, Fata F. Arterial, portal, or systemic chemotherapy for patients with hepatic metastasis of colorectal carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1999;6(1):39-49.
  5. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, *et al.* Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology.* 2003;124(2):544-60.
  6. Gallinger S, Biagi JJ, Fletcher GG, Nhan C, Ruo L, McLeod RS. Liver resection for colorectal cancer metastases. *Curr Oncol.* 2013;20(3):255-65.
  7. Weeks JC, Catalano PJ, Cronin A, Finkelman MD, Mack JW, Keating NL, *et al.* Patients' Expectations about Effects of Chemotherapy for Advanced Cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(17):1616-25.
  8. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll H-J. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2004;22(7):1209-14.
  9. Grothey A, Sargent D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2005;23(36):9441-2.
  10. Reddy SK, Zorzi D, Lum YW, Barbas AS, Pawlik TM, Ribero D, *et al.* Timing of multimodality therapy for resectable synchronous colorectal liver metastases: a retrospective multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(7):1809-19.
  11. Goldberg RM, Rothenberg ML, Van Cutsem E, Benson AB, Blanke CD, Diasio RB, *et al.* The continuum of care: a paradigm for the management of metastatic colorectal cancer. *Oncologist.* 2007;12(1):38-50.
  12. Venook A. Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer. *Oncologist.* 2005;10(4):250-61.
  13. Aldecoa Bedoya F. Adenocarcinoma colorrectal metastásico con estudio mutacional del gen K-ras (mutado versus no mutado) en el exón 2 (codones 12 y 13), en el Perú: análisis de los resultados con diferentes tipos de tratamiento [Tesis Maestría]. Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2017.
  14. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, Sebesta C, Depisch D. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ.* 1993;306(6880):752-5.
  15. Lucas AS, O'Neil BH, Goldberg RM. A decade of advances in cytotoxic chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2011;10(4):238-44.
  16. Masi G, Vasile E, Loupakis F, Cupini S, Fornaro L, Baldi G, *et al.* Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(1):21-30.
  17. Sanoff HK, Sargent DJ, Campbell ME, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, *et al.* Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2008;26(35):5721-7.
  18. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, *et al.* Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2007;25(13):1670-6.
  19. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsri R, Schulick RD, *et al.* Trends in Long-Term Survival Following Liver Resection for Hepatic Colorectal Metastases. *Ann Surg.* 2002;235(6):759-66.
  20. Jonas S, Thelen A, Benckert C, Spinelli A, Sammain S, Neumann U, *et al.* Extended resections of liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg.* 2007;31(3):511-21.
  21. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, *et al.* Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Française de Chirurgie. Cancer.* 1996;77(7):1254-62.
  22. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg.* 1990;77(11):1241-6.
  23. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet.* 1994;343(8910):1405-10.
  24. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, *et al.* Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol.* 2012;4:283-301.
  25. Shah SA, Bromberg R, Coates A, Rempel E, Simunovic M, Gallinger S. Survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma in a large population. *J Am Coll Surg.* 2007;205(5):676-83.
  26. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, *et al.* ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2016;27(8):1386-422.
  27. National Comprehensive Cancer Network. Colon cancer (V2.2019 - May 15, 2019) [Internet]. Plymouth Meeting, PA: NCCN; 2019 [citado 3 jun 2019]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf)
  28. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, *et al.* Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009;27(5):663-71.
  29. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, *et al.* Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1408-17.
  30. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, *et al.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2335-42.