

Clasificación molecular del cáncer colorrectal, su impacto pronóstico y terapéutico: un paso crucial hacia la medicina personalizada

Jaime González M.^(1,2), Guillermo Valenzuela T.⁽³⁾, Mónica Ahumada O.^(1,2), Olga Barajas B.^(1,2), Katherine Marcelain C.⁽²⁾

⁽¹⁾*Sección de Oncología, Departamento de Medicina, HCUCH*

⁽²⁾*Departamento de Oncología Básico Clínico, Universidad de Chile*

⁽³⁾*Estudiante de Medicina, Universidad de Chile*

SUMMARY

Colorectal cancer (CRC) has a high incidence and mortality and is the second leading cause of cancer death worldwide. A total of 25% of patients debut in metastatic stages, and 50% of patients with resectable disease subsequently have disseminated disease, thus their systemic therapy constitutes an important challenge. Although there are advances in their treatment, patients have a variable and unpredictable response due to their molecular heterogeneity, making it necessary to identify the specific mutations that leads oncogenesis in each patient. The CRC classification into 4 molecular subtypes or consensus molecular subtypes (CMS) has had wide clinical acceptance. CMS1 (immune), affects young patients, is rapidly progressive and refractory to conventional therapies, and could benefit from aggressive therapy and immunotherapy. CMS2 (canonical) is characterized by mutation in specific pathways linked to cellular metabolism. The CMS3 (metabolic), where its specific mutation is KRAS. Finally, CMS4 (mesenchymal) is associated with metastasis, worse prognosis and mutation in pathways of fibrogenesis and epithelial-mesenchymal transition. Specific treatments have been proposed for each of these types with the purpose of reaching a personalized medicine. The identification and better understanding of molecular subtypes will lead us to improve the prognostic and therapeutic prediction in this disease.

Fecha recepción: marzo 2020 | Fecha aceptación: mayo 2020

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CRC) presenta una alta tasa de incidencia y mortalidad a nivel mundial. En el 2018 fue la segunda causa de muerte por cáncer con un total de 880.792 defunciones, siendo la cuarta causa más frecuente de muerte por cáncer en hombres (484.224, equivalente al 9%) y la tercera, en mujeres (396.568, equivalente al 9.5%)^(1,2). En Chile es el segundo cáncer digestivo con mayor mortalidad y además la cuarta causa de muerte por cáncer en hombres y la tercera en mujeres⁽⁴⁾. En la última década la mortalidad por esta enfermedad ha experimentado un aumento considerable y se espera que esta tasa siga aumentando, estimándose que será la primera causa de muerte en Chile para el año 2030⁽³⁾. Su terapia en pacientes chilenos está garantizada por las Garantías Explícitas en Salud (GES). Afecta a pacientes mayoritariamente en etapas productivas de la vida con una mediana de edad entre los 50 y 60 años, generando importantes gastos en salud y en años de vida potencialmente perdidos⁽⁴⁾. El 25% de los pacientes debuta en etapas avanzadas o metastásicas y un 50% de los pacientes que debuta en etapas localizadas (etapas II o III) presenta posteriormente enfermedad diseminada, por lo que su terapia sistémica constituye actualmente un importante desafío de salud pública⁽²⁾.

Los grandes avances en las terapias sistémicas para el CRC han sido el desarrollo de los distintos esquemas de quimioterapia, basado en fluoropirimidinas con leucovorina, además de oxaliplatino y/o irinotecan durante los 1990s⁽⁵⁾. A partir del año 2000 ha habido una nueva revolución terapéutica con el desarrollo de terapias dirigidas, entre ellas tratamiento con anti angiogénicos e inhibidores del factor de crecimiento epitelial (EGFR)⁽⁶⁾. Recientemente se han desarrollado nuevos medicamentos como el regorafenib y ti-

fluridina tiperacil en pacientes refractarios a las terapias anteriormente mencionadas⁽⁷⁾.

Actualmente, la etapificación por el sistema TNM en conjunto con las mutaciones RAS y BRAF definen el manejo clínico del CRC metastásico⁽⁸⁾. Además, la estadificación patológica y la inestabilidad microsatelital (*microsatellite instability* o MSI) son factores clínicos que se deben considerar en la selección de la terapia óptima. El estado mutacional de los genes KRAS, BRAF y PIK3CA predice buena respuesta a terapias con inhibidores de EGFR en CRC metastásico^(9,10).

Así, basado en que los eventos moleculares que ocurren durante la oncogénesis del CRC juegan un rol crucial en el pronóstico y decisión terapéutica en esta patología, es esencial identificar y caracterizar el subtipo molecular de cada tumor para cada paciente individualmente⁽¹¹⁾. El gran avance en las técnicas para caracterizar las mutaciones han provisto de información a gran escala del perfil genómico de distintos tumores, lo que ha permitido caracterizarlos de una forma más organizada. Con la llegada de estas técnicas de tipificación molecular, existe un cambio de paradigma hacia una aproximación personalizada al CRC, basada en información genómica.

El objetivo de este artículo es realizar una revisión bibliográfica sobre los avances en la clasificación genética y molecular el CRC con el objetivo de exponer los tratamientos prometedores según el perfil genético que podrían ser la base de una terapia personalizada en el cáncer de colon.

VÍAS MOLECULARES EN CRC

El CRC deriva de múltiples eventos genéticos que incluyen mutaciones y modificaciones epigenéticas en genes que transforman el epitelio glandular normal en una neoplasia benigna⁽¹²⁾. La progresión de

adenoma a carcinoma es un proceso de múltiples pasos. Se postula que la inestabilidad genómica se identifica actualmente como una característica molecular central, que sumada a otras aberraciones genéticas, serían causantes del proceso de transformación maligna⁽¹³⁾. En los últimos 35 años de estudio se ha demostrado consistentemente que existen al menos 3 mecanismos que se relacionan con el origen y progresión del CRC: la inestabilidad cromosómica, la inestabilidad microsatelital (MSI) y el fenotipo metilador de islas CpG⁽¹⁴⁾.

Vía de la inestabilidad cromosómica: Presente en el 85% del total de los CRC tiene como característica definitoria la pérdida de APC (*adenomatous polyposis coli*)⁽¹⁵⁾.

Vía de la inestabilidad microsatelital (MSI): La MSI comprende alteraciones recurrentes en las secuencias microsatelites del genoma. Está presente en el 15% de todos los CRC. La alta frecuencia de MSI se debe a mutaciones germinales en el sistema de reparación de bases mal complementadas (*Miss Match Repair* o MMR) o inactivación somática por hipermetilación del promotor del gen MLH1⁽¹⁶⁾. Un ejemplo de esto es el síndrome de Lynch (o cáncer de colon hereditario no polipósico) donde hay un desorden autosómico dominante muy agresivo que tiene un riesgo de 80% de desarrollo de CRC. Se induce por una mutación germinal en los genes del sistema MMR (genes de MLH1 y MSH2 en el 70% de los casos, y MSH6 y PMS2 en el 20% de los casos)⁽¹⁷⁾. Aparte de estas mutaciones, la delección germinal del extremo 3' en el último exón del gen EPCAM, el cual se encontraría arriba del gen MSH2, también eventualmente puede llevar a inactivación epigenética de MSH2 y que se relaciona con el síndrome de Lynch⁽¹⁸⁾.

Vía del fenotipo metilador de islas CpG: Los CRC con fenotipo metilador de islas CpG representan aproximadamente el 20-30% de los CRC,

predominantemente en mujeres. Un 30-40% de los CRC con esta característica están en colon proximal y 3-12% en colon distal^(19,20). El uso de paneles genéticos ha mostrado que estos tumores tienen distinta etiología, características moleculares y perfil epigenético⁽²¹⁾. Wiesenberger *et al* en 2015 encontró que están más frecuentemente ubicados en el colon derecho, asociados con mayor edad, género femenino, asimismo, con una firma genética en mutación BRAF, promotor MLH hipermetilado y pérdida de TP53⁽²⁰⁾.

Clasificación molecular del CRC

El tratamiento del CRC se ve influenciado por las características clínicas y moleculares del tumor: MSI, RAS y BRAF, PIK3CA, los que se usan como biomarcadores en clínica para guiar su terapia⁽⁸⁾. Sjoblom *et al* en el 2006 dio las primeras luces acerca de la clasificación molecular del CRC⁽²²⁾. Se han realizado otros sistemas de clasificación molecular que están basados en parámetros de expresión genómica y epigenética⁽²³⁻²⁵⁾, lo que provee información acerca de la etiología y las características del tumor.

En el año 2015 un grupo de expertos desarrolló un nuevo sistema de clasificación basado en la información molecular existente. Esta clasificación molecular de consenso denominada *consensus molecular subtype classification* (CMS) se desarrolló en base al análisis de 4.151 pacientes que se fueron clasificados en cuatro subtipos según su perfil molecular⁽¹¹⁾ (Tabla 1):

- CMS1: Inmune. Se caracteriza por presencia de alta inestabilidad microsatelital (MSI), fenotipo con metilador de islas CpG presente y con BRAF frecuentemente mutado. Tiene baja alteración de número de copias somáticas (SCNA), infiltración inmune y peor pronóstico. Representa el 14% de los CRC.

Tabla 1. Resumen de las características de los subtipos moleculares de consenso

	CMS 1	CMS 2	CMS 3	CMS 4
Frecuencia	14 %	37 %	13 %	23 %
Localización más frecuente	Colon proximal	Colon distal y recto	Sin predominancia	Colon distal y recto
Perfil genómico más frecuente	MSI alto CIMP alto Mutación BRAF	SCNA alto APC mutado	MSI variable SCNA bajo CIMP bajo Mutación KRAS	SCNA alto
Otras características	Infiltración y activación inmune	Activación de vías Myc y WNT	Disregulación metabólica	Infiltración estromal Activación de TGF-beta Angiogénesis
Terapias propuestas o en investigación	Inmunoterapia Quimioterapia agresiva con irinotecan + cetuximab + vemurafenib	Anti-EGFR (panitumumab y cetuximab)	Anti angiogénicos (bevacizumab)	Irinotecan Inhibidores de TGF beta (En desarrollo)

Basado en Guinney *et al.* Nat Med 2016⁽¹¹⁾.

MSI: Inestabilidad microsatelital. CIMP: Fenotipo metilador de islas CpG. SCNA: Alteración de número de copias somáticas. Anti-EGFR: inhibidores del factor de crecimiento epitelial

- CMS2: Canónico. Representa al 37% de los CRC. Estos tumores tienen alto SCNA y son microsatelitalmente estables. Tienen mutación activante de la vía de señalización WNT y los genes Myc, alta expresión EGFR y mutación de TP53.
- CMS3: Metabólico. Tienen un patrón genómico y epigenómico con características mixtas. Un 30% de los tumores CMS3 son hipermutados, con MSI moderada o baja y estatus fenotipo con metilador de islas CpG intermedio. Tiene activación moderada de WNT y Myc, tiene mutación de KRAS, PIK3CA y sobre expresión de gen IGBP3. Representa el 13% de los CRC.
- CMS4: Mesenquimático. Tiene marcada up regulation de genes involucrados en transición epitelio mesenquimática, remodelación de matriz extracelular, angiogénesis, señalización de TGF beta y citoquinas proinflamatorias.

Significancia clínica de los subtipos moleculares en CRC

El objetivo final de un subtipo molecular es mejorar la predicción pronóstica y la aproximación terapéutica al CRC. Las características genómicas del CRC tienen correlación con las características fenotípicas en modelos animales⁽²⁶⁾ y demográficas en pacientes con estos tipos de tumor⁽²⁷⁾.

Significancia clínica del CMS1

Se ha reportado que los tumores con alta MSI tienen mejor pronóstico y mejor respuesta a fluoropirimidinas que los tumores con estabilidad microsatelital (MSS), sobre todo si tienen déficit de MMR de origen germinal (o síndrome de Lynch)^(28,29); sin embargo, la presencia de mutación BRAF se asocia independientemente con peor pronóstico⁽³⁰⁾. Por otra parte, los CMS1 se caracterizan por contar con alto fenotipo con metilador de islas CpG, lo que frecuentemente se asocia a mejor pronóstico⁽³¹⁾.

Se ha sugerido que la infiltración de células inmunes se asocia con mejor pronóstico en tumores con MSI⁽³²⁾. Esta infiltración local está enriquecida con linfocitos T tumorales (TILs) en el núcleo y área peritumoral. Estos tumores están infiltrados con linfocitos T CD3, CD4, CD20 y CD68 en la región intraepitelial. Los tumores con alto MSI también tienen mayor potencial angiogénico al compararlos con los con estabilidad microsatelital⁽³³⁾. Por último, la presencia de TILs CD8 en márgenes periféricos tumorales también se ha asociado con mejor pronóstico⁽³⁴⁾.

La inmunoterapia con inhibidores checkpoints (ICI) puede estimular a los TILs y así regular la progresión del CRC. El uso de ICI mejora *outcomes* en pacientes con CRC con alta MSI, lo que está ha estado bajo intenso estudio durante los últimos años (35–37). Le *et al* en el 2017 propusieron que los neoantígenos producidos en tumores con déficit en las proteínas reparadoras *miss match* incrementan la sensibilidad a los ICI. Se ha descrito una tasa de respuesta de hasta un 53% en tumores con déficit en las proteínas reparadoras *miss match repair*⁽³⁶⁾.

Significancia clínica del CMS2 y CMS3

Estos dos subtipos moleculares son relativamente similares y comparten características significativas, pudiendo mostrar sensibilidad a varios agentes terapéuticos comunes. Las alteraciones en el número de copias somáticas (cambios en la estructura de los cromosomas que resultan en la ganancia o pérdida de secciones de ADN) se detectan por secuenciación *next generation* de todo el genoma, siendo un marcador del CMS2. Éste se caracteriza por la pérdida o ganancia en varios cromosomas (ganancia de 20q, 13q, 8q, y pérdida de 4, 8p, 18 q y 17 p). Las alteraciones en el número de copias somáticas afectan la función de las vías de traducción de señales WNT y MAPK, que lleva a la progresión del CRC⁽³⁸⁾.

Los pacientes del CMS3 desarrollan frecuentemente mutación de KRAS, resultando en una activación constitutiva de la vía de las MAPK que se asocia a peor pronóstico y respuesta a tratamiento estándar⁽³⁹⁾. Igualmente, los tumores con mutación KRAS se asocian con mayor frecuencia de metástasis pulmonares⁽⁴⁰⁾. Además, la mutación del gen NRAS está presente en el 5% de los CRC y también se asocia a peor pronóstico⁽⁴¹⁾. En el año 2013, Hagland *et al* establecieron una asociación entre mutación KRAS y/o NRAS con una alteración de vías metabólicas tumorales⁽⁴¹⁾. Esta reprogramación metabólica se conoce como el efecto Warburg que cambia a las células a un fenotipo glucolítico con el fin de mantener la sobrevivencia y proliferación celular⁽⁴²⁾, lo que también puede constituir un nuevo objetivo terapéutico.

Significancia clínica del CMS4

Este subtipo molecular presenta igualmente alteraciones en el número de copias somáticas, similar a lo descrito en el subtipo CMS2, pero con incremento en la expresión de vías de señalización relacionadas con TGF beta. Se ha reportado que las células estromales son altamente ricas en TGF beta y, por lo tanto, pueden ser inhibidas para evitar la progresión tumoral. En este sentido, el porcentaje en las células estromales tumorales (o TSP, *tumor stromal percentage*) se asocia con peor pronóstico en CRC⁽⁴³⁾, dado que la infiltración estromal inhibe la función inmune en el tumor⁽³⁷⁾. La transición epitelio mesenquimática se promueve por activación aberrante de la vía de señalización de TGF beta en células tumorales estromales, lo que podría establecer un nuevo objetivo terapéutico en estos pacientes⁽⁴⁴⁾. En este sentido se han desarrollado múltiples inhibidores de la vía de TGF beta, como el galunisertib y fresolimumab, todos con resultados prometedores⁽⁴⁵⁾. Los tumores CMS4 también se asocian a mejor respuesta terapéutica con el tratamiento basado en irinotecan⁽⁴⁶⁾ o con antiangiogénicos como bevacizumab⁽⁴⁷⁾.

Medicina personalizada en el tratamiento del CRC basado en subtipos moleculares de consenso

La medicina personalizada está orientada para un tratamiento ajustado a las características genómicas y moleculares de cada paciente con el fin de aumentar las tasas de respuesta. Actualmente, el personal clínico decide la terapia en base a la localización y estadio tumoral según TNM. En el caso de CRC, los estadios localizados y resecables se tratan con cirugía y quimioterapia adyuvante (basada en fluoropirimidinas con/sin oxaliplatino o irinotecan), mientras que los pacientes con enfermedad irreseccable reciben terapia sistémica con quimioterapia, terapias dirigidas, inhibidores multiquinasas, entre otras⁽⁴⁸⁾.

Agrupar a los pacientes con CRC en base a sus características moleculares ayuda a la toma de decisiones en el tratamiento de esta enfermedad⁽⁴⁹⁾. La inestabilidad microsatelital tiene un rol predictor de pronóstico y respuesta a tratamiento ampliamente demostrado. Así, los pacientes con alta MSI que reciben quimioterapia adyuvante a base de fluoropirimidinas tienen escasa respuesta⁽⁵⁰⁾. Esta información abre una nueva puerta en vía de identificar biomarcadores específicos que ayuden a entender mejor la biología del CRC. Por ejemplo, la resistencia a terapia anti EGFR se correlaciona con mutaciones en RAS (KRAS, NRAS y HRAS) y BRAF, además de ERBB2 y amplificación MET⁽¹⁰⁾, por lo que en estos pacientes se prefiere quimioterapia sistémica con antiangiogénicos para su óptimo tratamiento^(51,52). La amplificación o mutación de ERBB2 existe hasta en 3-4% de los pacientes con CRC y se asocia a peor *outcome* y resistencia a terapia anti EGFR⁽⁵⁵⁾.

Los subtipos moleculares en CRC pueden predecir el pronóstico y la respuesta a las distintas

terapias de estos pacientes y además pueden guiar el tratamiento de estos para así optimizar su manejo^(11,56).

El desarrollo de la inmunoterapia basada en ICI ha generado una revolución en las terapias oncológicas. Inicialmente se describió su rol en tumores con alta carga mutacional, tales como melanoma o cáncer de pulmón no células pequeñas. Sin embargo, los estudios de ICI en CRC han tenido resultados desalentadores, no demostrando un efecto positivo en sobrevida global ni sobrevida libre de enfermedad, principalmente derivado de la heterogeneidad de estos pacientes⁽⁵⁷⁾. Estudios preliminares han demostrado que los pacientes con alto MSI o con déficit en las proteínas reparadoras de *miss match* en tejido tumoral pueden beneficiarse de ICI en pacientes refractarios a terapias convencionales, pero aún no se ha demostrado el rol de ICI en CRC como primera línea de tratamiento⁽⁵⁸⁾. En este sentido, es posible que los pacientes del CMS1 (o inmune) son los que se beneficiarían de la terapia con ICI, dado que tienen alta MSI y alta infiltración de linfocitos tisulares (TILs), lo que podría optimizar el manejo de estos pacientes^(11,56). En los pacientes con CRC y BRAF mutado y alta MSI, estudios recientes han mostrado efecto positivo del tratamiento con ICI en los estudios CheckMate 120 y 142⁽⁵³⁾, y con vemurafenib, cetuximab e irinotecan⁽⁵⁴⁾.

Otra herramienta fundamental en el manejo de estos pacientes son las terapias dirigidas con anti angiogénicos (como bevacizumab) e inhibidores del EGFR como panitumumab y cetuximab⁽⁵⁹⁾. El desarrollo de estas moléculas ha significado una revolución en el manejo de estos pacientes, las que se administran según el resultado de la mutación en KRAS y NRAS. No se ha establecido la secuencia óptima de elección de estas terapias. Según la biología tumoral, los pacientes del CMS2 o canónico se beneficiarían de terapia con

inhibidores EGFR, y los pacientes del CMS3 o metabólico, de terapia anti angiogénica, por lo que el conocimiento de los subtipos moleculares también ayudaría a optimizar la elección de la mejor secuencia de tratamiento dirigido⁽⁵⁶⁾. Por último, los pacientes del subtipo molecular CMS4 (o mesenquimático) tienen alta expresión de genes inductores de tolerancia inmune (linfocitos T reguladores, como Th17 y MDSCs) y escasa respuesta a terapias dirigidas, pero se ha descrito una buena respuesta con inhibidores de topoisomerasa I como irinotecan. Para el manejo de estos pacientes hay varias moléculas en desarrollo como inhibidores de TGF beta. La identificación de este tipo de pacientes ayudará a tener un manejo más agresivo, basado en irinotecan⁽⁴⁵⁾.

CONCLUSIONES

El problema de la heterogeneidad clínica del CRC tiene un impacto significativo en la respuesta variable a las terapias sistémicas clásicas descritas para esta patología. Así, existen pacientes que presentan respuestas satisfactorias y durables a las terapias estándar con mediana de supervivencia cer-

cana a los 2 años con tratamiento sistémico óptimo⁽⁶⁰⁾. Por ejemplo, existe un grupo de pacientes con CRC metastásico que presentan bajas tasas de respuesta con estas terapias estándar, presentando una enfermedad rápidamente progresiva y alta mortalidad⁽⁵⁶⁾. Estos pacientes en general son pacientes jóvenes o mujeres arias con tumores predominantemente que afectan al colon derecho y con rápido compromiso metastásico hepático o pulmonar, lo que coincide con los pacientes caracterizados por el CMS como subtipo 1. Estos podrían beneficiarse de terapia agresiva e inmunoterapia.

En suma, el conocimiento de los subtipos moleculares en el CRC podría optimizar el manejo de estos pacientes. A través del conocimiento de la biología de la enfermedad, se podría lograr predecir de mejor manera la respuesta a distintas alternativas terapéuticas con el objetivo de seleccionar la terapia más adecuada para cada paciente. El conocimiento del perfil molecular y genómico del CRC es un paso crucial para el desarrollo de terapias personalizadas en esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.
2. World Health Organization. Global cancer observatory [internet]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
3. Ministerio de Salud de Chile. Estrategia nacional de cáncer. Documento para consulta pública [Internet]. 2016. Disponible en: <https://bit.ly/3IYjpp>
4. Tapia E O, Roa S JC, Manterola D C, Bellolio J E. Cáncer de colon y recto: descripción morfológica y clínica de 322 casos. *Int J Morphol* 2010;28:393-8.
5. Böckelman C, Engelmann BE, Kaprio T, Hansen TF, Glimelius B. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: A systematic review and meta-analysis of recent literature. *Acta Oncol* 2015;54:5–16.
6. Winder T, Lenz H. Vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor signaling pathways as therapeutic targets for colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2163–76.
7. Tanaka A, Sadahiro S, Suzuki T, Okada K, Saito G, Miyakita H. Retrospective study of regorafenib and trifluridine/tipiracil efficacy as a third-line or later chemotherapy regimen for refractory metastatic colorectal cancer. *Oncol Lett* 2018;16:6589–97.
8. Nakayama G, Tanaka C, Kodera Y. Current options for the diagnosis, staging and therapeutic management of colorectal cancer. *Gastrointest Tumors* 2013;1:25–32.
9. Zhao B, Wang L, Qiu H, Zhang M, Sun L, Peng P *et al*. Mechanisms of resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Oncotarget* 2017;8(3).
10. Misale S, Di Nicolantonio F, Sartore-Bianchi A, Siena S, Bardelli A. Resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer: from heterogeneity to convergent evolution. *Cancer Discov* 2014;4:1269–80.
11. 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;21:1350–6.
12. Mundade R, Imperiale TF, Prabhu L, Loehrer PJ, Lu T. Genetic pathways, prevention, and treatment of sporadic colorectal cancer. *Oncoscience* 2014;1:400.
13. Worthley DL. Colorectal carcinogenesis: Road maps to cancer. *World J Gastroenterol* 2007;13:3784.
14. Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *gastroenterology* 2010;138:2059–72.
15. Esteller M, Corn PG, Baylin SB, Herman JG. A gene hypermethylation profile of human cancer. *Cancer Res* 2001;61:3225–9.
16. Gatalica Z, Vranic S, Xiu J, Swensen J, Reddy S. High microsatellite instability (MSI-H) colorectal carcinoma: a brief review of predictive biomarkers in the era of personalized medicine. *Fam Cancer* 2016;15:405–12.
17. Hewish M, Lord CJ, Martin SA, Cunningham D, Ashworth A. Mismatch repair deficient colorectal cancer in the era of personalized treatment. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:197–208.

18. Ligtenberg MJL, Kuiper RP, Chan TL, Goossens M, Hebeda KM, Voorendt M *et al.* Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet* 2009;41:112–7.
19. Migliore L, Migheli F, Spisni R, Coppedè F. Genetics, cytogenetics, and epigenetics of colorectal cancer. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:1–19.
20. Weisenberger DJ, Levine AJ, Long TI, Buchanan DD, Walters R, Clendenning M *et al.* Association of the colorectal CpG island methylator phenotype with molecular features, risk factors, and family history. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:512–9.
21. Curtin K, Slattery ML, Samowitz WS. CpG Island methylation in colorectal cancer: past, present and future. *Pathol Res Int* 2011;2011:1–8.
22. Sjoblom T, Jones S, Wood LD, Parsons DW, Lin J, Barber TD *et al.* The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science* 2006 13;314:268–74.
23. De Sousa E Melo F, Wang X, Jansen M, Fessler E, Trinh A, de Rooij LPMH *et al.* Poor-prognosis colon cancer is defined by a molecularly distinct subtype and develops from serrated precursor lesions. *Nat Med* 2013;19:614–8.
24. Leary RJ, Lin JC, Cummins J, Boca S, Wood LD, Parsons DW *et al.* Integrated analysis of homozygous deletions, focal amplifications, and sequence alterations in breast and colorectal cancers. *Proc Natl Acad Sci* 2008;105:16224–9.
25. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *science* 2013;339:1546–58.
26. Sveen A, Bruun J, Eide PW, Eilertsen IA, Ramirez L, Murumägi A *et al.* Colorectal cancer consensus molecular subtypes translated to preclinical models uncover potentially targetable cancer cell dependencies. *Clin Cancer Res* 2018;24:794–806.
27. Garnett MJ, Edelman EJ, Heidorn SJ, Greenman CD, Dastur A, Lau KW *et al.* Systematic identification of genomic markers of drug sensitivity in cancer cells. *Nature* 2012;483:570–5.
28. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138:2073-2087.e3.
29. Sinicrope FA, Okamoto K, Kasi PM, Kawakami H. Molecular biomarkers in the personalized treatment of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:651–8.
30. Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC, Thibodeau SN, Warren RS, Bertagnolli MM *et al.* Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2013;31:3664–72.
31. Ogino S, Nosho K, Kirkner GJ, Kawasaki T, Meyerhardt JA, Loda M *et al.* CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut* 2009;58:90–6.
32. Deschoolmeester V, Baay M, Lardon F, Pauwels P, Peeters M. Immune cells in colorectal cancer: Prognostic relevance and role of MSI. *Cancer Microenviron* 2011;4:377–92.
33. De Smedt L, Lemahieu J, Palmans S, Govaere O, Tousseyn T, Van Cutsem E *et al.* Microsatellite instable vs stable colon carcinomas: analysis of tumour heterogeneity, inflammation and angiogenesis. *Br J Cancer* 2015;113:500–9.

34. Park JH, Powell AG, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC, Edwards J. Mismatch repair status in patients with primary operable colorectal cancer: associations with the local and systemic tumour environment. *Br J Cancer* 2016;114:562–70.
35. 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;372:2509–20.
36. 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;357:409–13.
37. Singh PP, Sharma PK, Krishnan G, Lockhart AC. Immune checkpoints and immunotherapy for colorectal cancer. *Gastroenterol Rep* 2015;gov053.
38. Najdi R, Holcombe R, Waterman M. Wnt signaling and colon carcinogenesis: Beyond APC. *J Carcinog* 2011;10:5.
39. Phipps AI, Buchanan DD, Makar KW, Win AK, Baron JA, Lindor NM *et al.* KRAS-mutation status in relation to colorectal cancer survival: the joint impact of correlated tumour markers. *Br J Cancer* 2013;108:1757–64.
40. Ghidini M, Personeni N, Bozzarelli S, Baretta M, Basso G, Bianchi P *et al.* KRAS mutation in lung metastases from colorectal cancer: prognostic implications. *Cancer Med* 2016;5:256–64.
41. Hagland HR, Berg M, Jolma IW, Carlsen A, Søreide K. Molecular pathways and cellular metabolism in colorectal cancer. *Dig Surg* 2013;30:12–25.
42. Fang S, Fang X. Advances in glucose metabolism research in colorectal cancer. *Biomed Rep* 2016;5:289–95.
43. Park JH, Richards CH, McMillan DC, Horgan PG, Roxburgh CSD. The relationship between tumour stroma percentage, the tumour microenvironment and survival in patients with primary operable colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25:644–51.
44. Staudacher JJ, Bauer J, Jana A, Tian J, Carroll T, Mancinelli G *et al.* Activin signaling is an essential component of the TGF- β induced pro-metastatic phenotype in colorectal cancer. *Sci Rep* 2017;7:5569.
45. Wang W, Kandimalla R, Huang H, Zhu L, Li Y, Gao F *et al.* Molecular subtyping of colorectal cancer: Recent progress, new challenges and emerging opportunities. *Semin Cancer Biol* 2019;55:37–52.
46. Sadanandam A, Wang X, de Sousa E Melo F, Gray JW, Vermeulen L, Hanahan D *et al.* Reconciliation of classification systems defining molecular subtypes of colorectal cancer: Interrelationships and clinical implications. *Cell Cycle* 2014;13:353–7.
47. Qiu T, Chen W, Li P, Sun J, Gu Y, Chen X. Subsequent anti-VEGF therapy after first-line anti-EGFR therapy improved overall survival of patients with metastatic colorectal cancer. *OncoTargets Ther* 2018;11:465–71.
48. Graham DM, Coyle VM, Kennedy RD, Wilson RH. Molecular subtypes and personalized therapy in metastatic colorectal cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2016;12:141–50.
49. Rodriguez-Salas N, Dominguez G, Barderas R, Mendiola M, García-Albéniz X, Maurel J *et al.* Clinical relevance of colorectal cancer molecular subtypes. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;109:9–19.
50. Dorard C, de Thonel A, Collura A, Marisa L, Svrcek M, Lagrange A *et al.* Expression of a mutant HSP110 sensitizes colorectal cancer cells to chemotherapy and improves disease prognosis. *Nat Med* 2011;17:1283–9.
51. Rowland A, Dias MM, Wiese MD,

- Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS *et al.* Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015;112:1888–94.
52. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S *et al.* FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015;16:1306–15.
53. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz H-J, Gelsomino F, Aglietta M *et al.* Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair–deficient/microsatellite instability–high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:773–9.
54. Kopetz S, McDonough SL, Morris VK, Lenz H-J, Magliocco AM, Atreya CE *et al.* Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in *BRAF* -mutant metastatic colorectal cancer (SWOG 1406). *J Clin Oncol* 2017;35(4_suppl):520.
55. Martin V, Landi L, Molinari F, Fountzilas G, Geva R, Riva A *et al.* HER2 gene copy number status may influence clinical efficacy to anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2013;108:668–75.
56. Menter DG, Davis JS, Broom BM, Overman MJ, Morris J, Kopetz S. Back to the Colorectal cancer consensus molecular subtype future. *Curr Gastroenterol Rep* 2019;21:5.
57. Inamura K. Colorectal cancers: an update on their molecular pathology. *Cancers* 2018;10:26.
58. Lee D-W, Han S-W, Cha Y, Bae JM, Kim H-P, Lyu J, *et al.* Association between mutations of critical pathway genes and survival outcomes according to the tumor location in colorectal cancer: Pathway Mutation in Colorectal Cancer. *Cancer* 2017;123:3513–23.
59. Hughes LAE, Simons CCJM, van den Brandt PA, van Engeland M, Weijenberg MP. Lifestyle, Diet, and Colorectal Cancer Risk According to (Epi)genetic Instability: Current Evidence and Future Directions of Molecular Pathological Epidemiology. *Curr Colorectal Cancer Rep* 2017;13:455–69.
60. IJspeert JEG, Medema JP, Dekker E. Colorectal neoplasia pathways. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015;25:169–82.

CORRESPONDENCIA



Dr. Jaime González Montero PhD
Departamento de Oncología Básico Clínica
Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Av. Independencia 1027,
Independencia, Santiago
E-mail: jagonzalez@ug.uchile.cl
Fono: 569 9936 7446