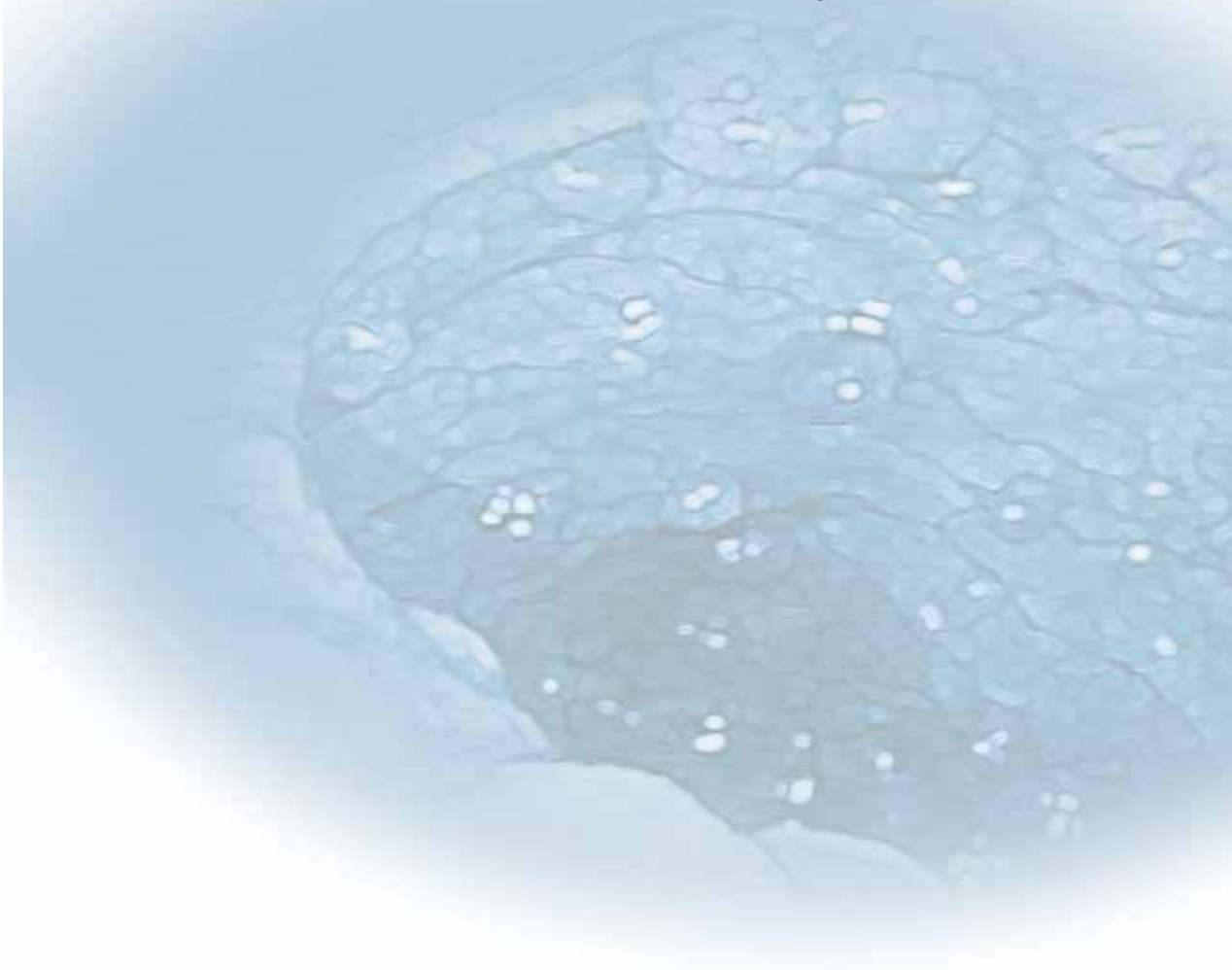


Guía Guía Guía Guía
Guía Guía Guía Guía
Guía Guía Guía Guía
Guía Guía **Guía** Guía

de prevención y manejo
del cáncer colorrectal
en Atención Primaria

Editor: Enrique Peña Forcada

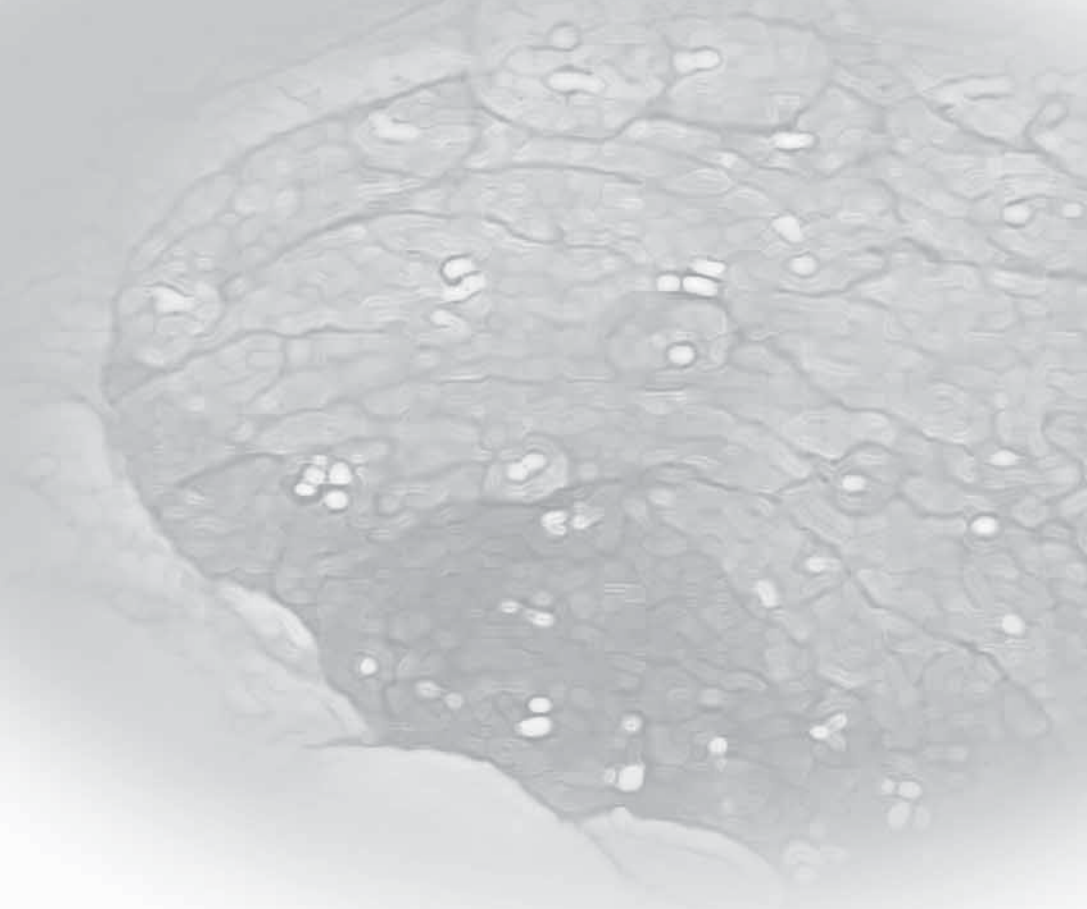


Guía Guía Guía Guía
Guía Guía Guía Guía
Guía Guía Guía Guía
Guía Guía **Guía** Guía

de prevención y manejo del cáncer colorrectal en Atención Primaria

Editor: Enrique Peña Forcada

Médico de familia. Dres. Peña & Saiz. Centro Médico. Castellón



Edición y diseño:

YOU & US, S.A. 2009

Ronda de Valdecarrizo, 41 A, 2.ª planta

Tel.: 91 804 63 33 - www.youandussa.com

Tres Cantos. 28760 Madrid

Diseño de portada y diagramación:

Equipo de Diseño YOU & US, S.A. (Jorge Paulsen)

ISBN: 978-84-692-6651-9

DL: M-51090-2009

Esta publicación se presenta como un servicio de información científica a la profesión médica. Los contenidos y opiniones elaborados por los diferentes autores son propiedad de éstos, y no son, ni representan necesariamente la opinión de Merck, S.L. Algunas de las referencias podrían citar medicamentos no comercializados así como información no acorde en su totalidad con lo contenido en la Ficha Técnica aprobada por las Autoridades Sanitarias, por lo que aconsejamos y recomendamos su consulta.

Índice

<i>Presentación</i>	V
<i>Prólogo</i>	VII
<i>Introducción</i>	IX
<i>Capítulo 1</i> Fisiopatología y patogenia del cáncer colorrectal Lorena Campo Alegría y Ana Belén García Garrido	1
<i>Capítulo 2</i> Signos y síntomas de alarma en cáncer colorrectal Clara Saiz Cantero	21
<i>Capítulo 3</i> Cribado del cáncer colorrectal. ¿A quién debemos cribar? Mercedes Ricote Belinchón	29
<i>Capítulo 4</i> Tratamiento y seguimiento del cáncer colorrectal Enrique Casado Sáenz, Miriam López Gómez, María Sereno Moyano y César Gómez Raposo	47

Presentación

La adhesión de **EUROPACOLON España** al proyecto “Guía de prevención y manejo del cáncer colorrectal en Atención Primaria” nace de la vocación de nuestra asociación por lograr que la enfermedad se detecte precozmente, lo que mejora el pronóstico y, a la larga, reducirá los índices de mortalidad por cáncer colorrectal.

EUROPACOLON España es la primera y única asociación de enfermos con esta enfermedad en nuestro país y, desde su fundación en el año 2006, tiene dos objetivos prioritarios. El primero de ellos, dirigido a los propios pacientes con la enfermedad: desde la asociación se trabaja por defender los intereses de los enfermos y sus familiares, mejorar la calidad de vida y aumentar el bienestar de las personas que padecen cáncer colorrectal. Pero el otro gran propósito es evitar que el máximo número de personas posible pase por el trance que nosotros conocemos bien. Y eso sólo puede lograrse conociendo más sobre la enfermedad y sabiendo que puede prevenirse el desarrollo del tumor con una detección temprana de los pólipos precancerosos.

Y es en esa necesidad de detección precoz en la que se encuadra este proyecto por la convergencia de objetivos de **EUROPACOLON España** y SEMERGEN. Nuestra intención es la de contribuir a conocer el cáncer colorrectal y colaborar con todos los agentes responsables para mejorar la realidad del abordaje actual de la enfermedad y su prevención.

Esta Guía constituirá, sin duda, una herramienta de gran utilidad para el médico de Atención Primaria por el análisis que realiza a lo largo de sus cuatro capítulos de la fisiología y la patogenia del cáncer colorrectal, los sínto-

mas de alerta, el cribado y el tratamiento y posterior seguimiento de los pacientes. Agradecemos a SEMERGEN la oportunidad de participar de su proyecto y confiamos en que el esfuerzo realizado para el desarrollo del mismo tenga sus correspondientes resultados.

Ángel Gracia

Presidente de EUROPACOLON España

Prólogo

Uno de los pilares fundamentales de la Atención Primaria es la prevención, promoción y educación para la salud. Desde la perspectiva del médico de familia, las actividades preventivas son una de las acciones cruciales y con mayor impacto en la salud poblacional. La comunidad científica está en un continuo cambio, revisando los niveles de evidencia científica que refrenden las acciones a emprender para ser eficaces y eficientes en el empeño de prevenir la enfermedad; aunque todas las patologías requieren un esfuerzo en las políticas preventivas, son aquellas que mayor impacto sociosanitario y económico poseen las que tienen mayor importancia. Ejemplo de ello son las enfermedades cardiovasculares y los procesos oncológicos. Dentro de estos, los procesos digestivos, por su elevada morbimortalidad, requieren de guías que faciliten al médico de familia el diagnóstico precoz. El cáncer colorrectal posee una importante base genética y alimentaria y la visión familiar y preventiva se hacen necesarias en cualquier acción de todo médico en su consulta.

Debo felicitar a los autores de esta Guía, miembros del grupo de trabajo de Digestivo de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMergen), por el gran esfuerzo docente y didáctico para ofrecer a sus compañeros pautas claras y rigurosas encaminadas a la prevención de un proceso de elevada morbimortalidad, para que, diagnosticado a tiempo, aumente la expectativa de vida de los pacientes y mejore su calidad de vida.

Julio Zarco Rodríguez

*Presidente Nacional de la Sociedad de Médicos
de Atención Primaria (SEMergen)*

Introducción

El cáncer colorrectal es una enfermedad que actualmente significa la segunda causa de muerte por cáncer en España. Anualmente se diagnostican alrededor de 21.000 nuevos casos y más de 10.000 muertes por esta patología, que sin embargo reúne todas las características necesarias para aplicar sobre ella un método de cribado y detección precoz de la enfermedad, tal y como se estableció por la OMS en 1968, pues es una patología que conlleva un problema de salud importante y presenta una fase de latencia duradera, identificable y de alta prevalencia, se conoce la evolución de la enfermedad (su historia natural) y el resultado del tratamiento en su fase preclínica, y el pronóstico tras éste es mejor que tras el diagnóstico clínico. A todo ello tenemos que sumarle la existencia de pruebas de *screening* como son la de detección de sangre oculta en heces, tanto realizada de forma anual como bianual, la rectosigmoidoscopia o la colonoscopia, que han demostrado su efectividad en la detección precoz de esta patología y, por tanto, el descenso en la mortalidad de los pacientes por esta causa.

No es menos importante, sino todo lo contrario, el control posterior de aquel paciente que tras ser diagnosticado de un cáncer colorrectal se le practica una intervención quirúrgica o aquel otro al que se le detecta un pólipo y se extirpa, con el posterior resultado anatomopatológico. Ante estos dos supuestos debemos conocer qué actitud hay que tomar en el seguimiento de estos pacientes, cuándo debemos reexplorarlos y con qué pruebas complementarias, y la idoneidad de cada una de ellas en el momento adecuado.

Por todo esto creemos fundamental conocer cómo podemos prevenir esta patología desde nuestras consultas, recomendando hábitos de vida

más adecuados, alimentación más equilibrada y a qué grupos de población debemos orientar de forma especial el diagnóstico precoz y el seguimiento más adecuado de los pacientes ya tratados en uno u otro estadio.

En base a todo esto hemos querido realizar esta obra que esperamos sea del agrado de todos los compañeros y les ayude en su práctica clínica diaria.

Enrique Peña Forcada

*Médico de Familia y coordinador del
Grupo de Digestivo de SEMERGEN*

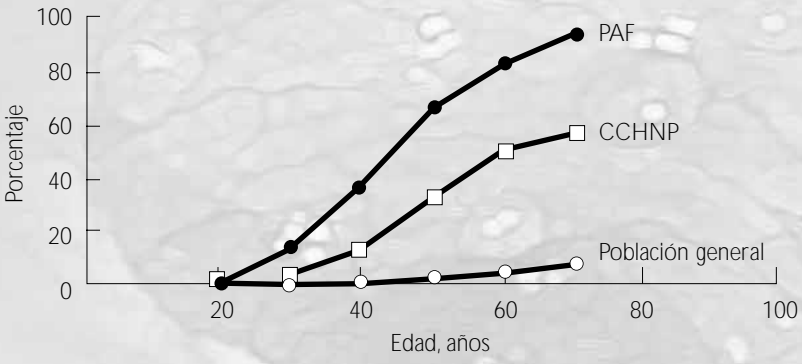
Fisiopatología y patogenia del cáncer colorrectal

Lorena Campo Alegría¹ y Ana Belén García Garrido²

Residentes 4.º año de Medicina Familiar y Comunitaria. ¹C.S. Cazoña, Santander. ²C.S. José Barros, Camargo, Cantabria

Los factores de riesgo¹ para el cáncer colorrectal (CCR) son tanto ambientales como hereditarios. El CCR se presenta según uno de estos tres modelos: esporádico, hereditario y familiar (Fig. 1):

- La enfermedad **esporádica**, en la cual no hay historia familiar, representa aproximadamente el 70% de todos los cánceres colorectales. Se presenta a una edad media de 50 años. En la etiología están implicados factores exógenos. El término esporádico se utiliza para diferenciar los cánceres que ocurren en personas con una mutación genética que les confiere susceptibilidad al desarrollo tumoral, de los cánceres que ocurren en personas que tienen una mutación conocida y asociada a la enfermedad.



Modificado por el autor de: Winawer SW, Fletcher RH, Mille L et al. AGA guidelines: Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. Gastroenterology 1997;112:594.

Figura 1. Incidencia del cáncer colorrectal según edad y factor de riesgo.

- Menos del 10% de pacientes tienen una predisposición **hereditaria**² al CCR y estos casos se dividen en dos categorías, según tengan poliposis o no. Las **enfermedades con poliposis**: poliposis adenomatosa familiar (PAF) y los síndromes de poliposis hamartomatosa (síndrome de Peutz-Jeghers, poliposis juvenil). **Sin poliposis**: el cáncer colorrectal hereditario no polipoideo (CCHNP, síndrome de Lynch³). Los factores hereditarios pueden determinar la susceptibilidad del individuo a padecer adenomas y cáncer de colon, mientras que los factores ambientales, probablemente, determinan que individuos, de los predispuestos genéticamente, desarrollen adenomas (pequeños, grandes) y finalmente, cáncer colorrectal.
- El tercero y menos conocido es el CCR **familiar**⁴, que explica hasta el 25% de casos. Los pacientes afectados tienen una historia familiar de CCR, pero el modelo no coincide con ninguno de los síndromes hereditarios descritos previamente. Estas familias tienen un riesgo aumentado de desarrollar CCR, aunque el riesgo no sea tan alto como en los de predisposición hereditaria. Tener un familiar de primer grado afectado (padre, hermano, hijo) aumenta el riesgo de desarrollar CCR un 1,7% respecto a la población general. El riesgo es mayor si existen dos familiares de primer grado con CCR o si ocurre antes de los 55 años.

El nivel de conocimiento de las bases moleculares del CCR es mucho mayor que para otros tumores sólidos. *Mutaciones genéticas específicas* son responsables de los síndromes de CCR *hereditarios*, mientras que una acumulación gradual de *mutaciones somáticas* explica los *casos esporádicos*. Por el contrario, las anormalidades genéticas que son la base del CCR familiar no son del todo conocidas. En el caso de los judíos ashkenazi, una mutación específica en el gen APC (gen de la poliposis adenomatosa de colon) ha sido relacionada con un modelo familiar de CCR. Otros autores han postulado que estas familias representan una variante del cáncer colorrectal hereditario no polipoideo (CCHNP)⁵ y, de hecho, se han encontrado alteraciones en genes que reparan el ADN en una parte de estos pacientes. Sin embargo, estudios de asociación genómica sugieren que pueda haber un gran número

de loci susceptibles, algunos de los cuales son comunes, ejerciendo cada uno una pequeña influencia en el riesgo.

La identificación de mutaciones genéticas específicas responsables de la tumorigénesis en el CCR ha tenido una influencia directa sobre la práctica clínica⁶. Los pacientes con un riesgo más alto para desarrollar CRC pueden ser identificados a través del diagnóstico genético para mutaciones específicas, y actualmente se encuentran en estudio nuevos métodos de selección moleculares para el diagnóstico precoz⁷ de CCR a través de la detección de mutaciones.

MUTACIONES GENÉTICAS Y TUMOROGÉNESIS COLORRECTAL

Las mutaciones genéticas pueden ser heredadas o adquiridas. Cualquier mutación genética que ocurre antes o durante la fertilización del óvulo (germinal) puede ser transmitida de padres a hijos como un defecto heredado. Si la mutación ocurre espontáneamente en el espermatozoide, el óvulo o el cigoto, los padres no manifiestan el fenotipo de cáncer, pero la descendencia puede heredar la mutación. Lo más frecuente es que una mutación espontánea aparezca en una célula durante el crecimiento y/o el desarrollo de un tejido particular o el órgano (mutación somática). Como estas mutaciones a menudo confieren una ventaja de crecimiento selectiva, generan la proliferación de la célula que contiene el material transformado genético (evolución clonal)⁸.

Se necesitan, al menos, de 5 a 7 alteraciones moleculares de mayor grado para que una célula epitelial normal progrese de manera clonal hasta el carcinoma.

La naturaleza clonal de los tumores es un rasgo crítico de la teoría de la evolución somática /mutación clonal de la carcinogénesis humana. Según este modelo, el crecimiento aventajado adquirido por una sola célula mutada

permite a su progenie superar en número a la de las células vecinas. Dentro de esta población clonal, una célula adquiere una segunda mutación, proporcionando una ventaja de crecimiento adicional que permite la extensión clonal, más mutaciones, más desorganización celular, y tarde o temprano la capacidad de invadir y producir metástasis.

La secuencia adenoma-carcinoma

El adenoma es una neoplasia benigna y aunque se acepta generalmente que el CCR surge a partir de los adenomas del colon, se sabe que la mayoría de los adenomas no se desarrollan para formar carcinomas, si bien, la mayor parte del CCR humano proviene de adenomas (pólipos adenomatosos) displásicos⁹. A nivel microscópico, el colon posee criptas que tienen una profundidad aproximada de 50 células. En el colon no es necesaria una superficie extensa, ya que se reabsorbe sólo agua. En el epitelio sano del colon se produce una renovación casi constante y normal del epitelio superficial, aproximadamente cada seis días, mediante proliferación celular y diferenciación de las células de la cripta. La proliferación de los enterocitos se lleva a cabo en la porción inferior de la cripta, y se caracteriza por sufrir mitosis y porque las células del colon migran hacia la parte superior de la cripta, alejándose de las células madre. La diferenciación y la maduración de las células nuevas se llevan a cabo a medida que éstas suben a lo largo de la cripta¹⁰. Las células maduras pierden su capacidad de dividirse de nuevo y finalmente mueren por apoptosis y se desprenden hacia la luz intestinal.

En el adenoma, esta secuencia está alterada. Ocurre una mitosis continua y las células no sufren la diferenciación, de manera que el compartimento donde proliferan puede llegar a ocupar la cripta completa.

La inmensa mayoría de tumores colorrectales son adenocarcinomas, que se originan a partir de pólipos adenomatosos desarrollados en la mucosa colónica sana. Esta secuencia adenoma-carcinoma se origina tras una serie de acontecimientos clínicos e histopatológicos bien caracterizados, con los

que se han asociado alteraciones genéticas moleculares. La hipótesis de que el CCR invasivo se desarrolla a través de precursores intermedios precancerosos es apoyada por la fisiopatología, la epidemiología y datos clínicos. En resumen: con frecuencia se encuentran carcinomas en estadio inicial en pólipos adenomatosos grandes, y en CCR en humanos pueden verse áreas de cambios adenomatosos:

- Adenomas y carcinomas se desarrollan a lo largo del intestino grueso, y los adenomas se pueden ver entre 10 y 15 años antes del inicio de cáncer, tanto en los casos esporádicos como en familiares.
- En modelos animales, los adenomas se desarrollan antes que los carcinomas, y éstos se desarrollen uniformemente en el tejido adenomatoso.
- Se ha demostrado, en ensayos controlados en humanos, la capacidad de reducir la incidencia de CCR extirpando los pólipos encontrados.

En la figura 2 podemos encontrar un resumen de los factores genéticos que influyen en la carcinogénesis tumoral del cáncer colorrectal.

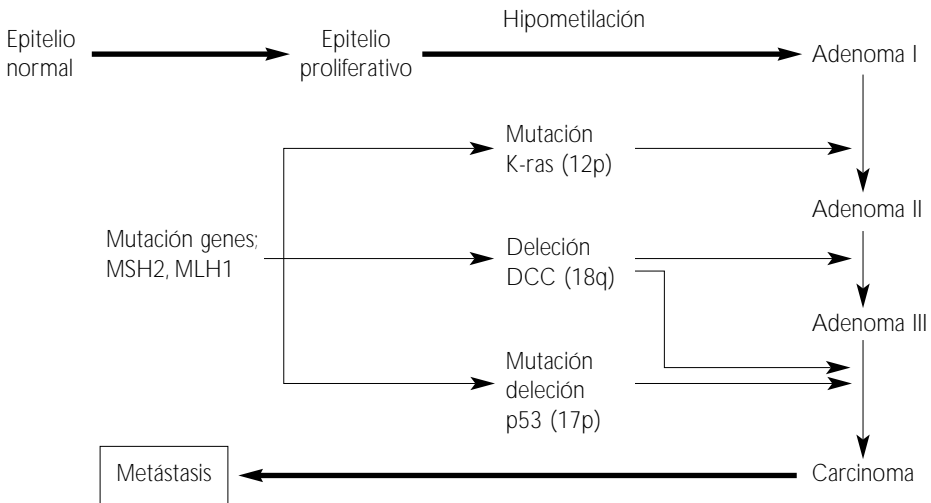


Figura 2. Carcinogénesis del cáncer colorrectal¹⁷.

El proceso de “multipaso” de la carcinogénesis

El concepto actual de carcinogénesis colorrectal implica una cascada de fallos genéticos que afectan a genes reparadores del ADN, a oncogenes y a genes supresores de tumores. La acumulación de estas alteraciones genéticas en el epitelio colónico requiere algunos años, normalmente décadas, que coincide con la edad media de los pacientes diagnosticados de CCR (alrededor de 65-70 años, según las series).

Se cree que cambios genéticos específicos impulsan la transformación del epitelio normal del colon al cáncer invasivo.

En 1990, Fearon y Vogelstein⁹ describieron la base molecular para CCR como un proceso de cascada en el cual cada acontecimiento genético acumulado confiere un crecimiento selectivo a la célula epitelial del colon. Estudios posteriores han reforzado esta hipótesis.

Según el modelo de Vogelstein, las mutaciones de la célula germinal o las mutaciones somáticas son necesarias para la transformación maligna, y la acumulación de múltiples mutaciones genéticas, más que su secuencia, determina el comportamiento biológico del tumor. Las mutaciones de la célula germinal son la base de los síndromes comunes hereditarios (PAF, CCHNP), mientras que los esporádicos son resultado de la acumulación gradual de múltiples mutaciones somáticas. Las mutaciones en el gen APC, un rasgo común del CCR tanto hereditario como esporádico, tienen lugar en un momento inicial del proceso, mientras que las mutaciones del gen supresor de tumores, p53 generalmente ocurren tarde (Fig. 3).

Además de las mutaciones, otros cambios genéticos están implicados en la tumorigénesis: metilación de ADN y cambios genéticos, amplificaciones, sobreexpresión y deleciones.

Todos estos cambios pueden ser agrupados según sus consecuencias moleculares genéticas:

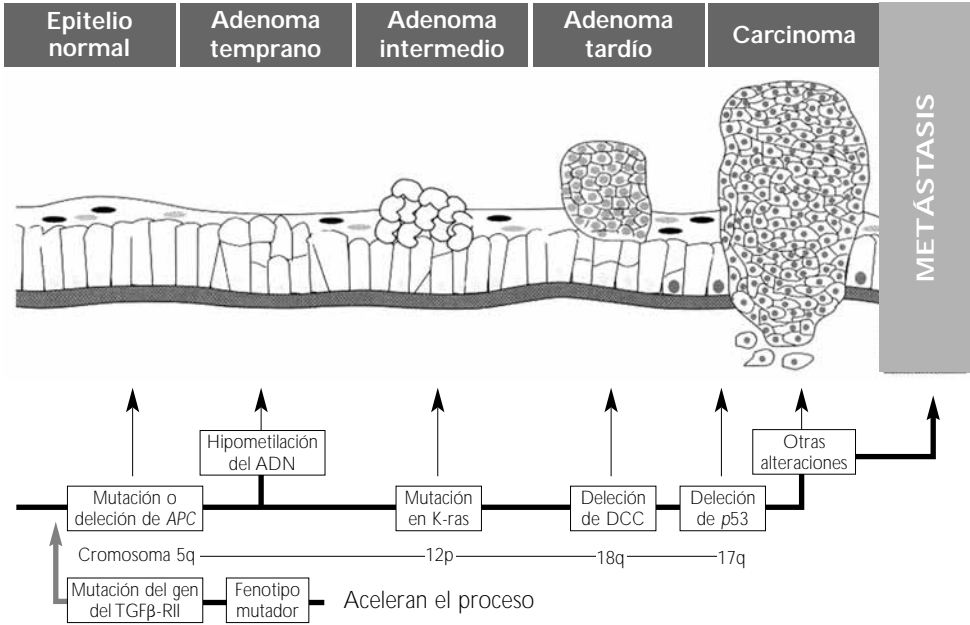


Figura 3. Alteraciones moleculares del cáncer colorrectal¹⁷.

- Vía mutadora: asociada a inestabilidad de microsatélites (MSI+)¹¹. Se presenta en el 15% de los tumores esporádicos así como en el 85% de los CCHNP que, en general, se caracterizan por estar localizados fundamentalmente en colon proximal y tener un mejor pronóstico con respecto a los cánceres de la vía supresora. En ellos se observa una ausencia de mutaciones de los genes alterados habitualmente en los tumores de la vía supresora (ras, APC y p53), siendo las mutaciones en microsatélites consecuencia de otras mutaciones en los genes reparadores del ADN (RER). Algunos de ellos suceden durante la replicación de secuencias de las regiones microsatélites por parte de la ADN-polimerasa, alterándose el número y las secuencias de las bases en dichas regiones. Los microsatélites son segmentos cortos de ADN dispersos a lo largo del genoma humano y representan repeticiones de una secuencia de nucleótidos. Pueden tener de una a múltiples bases de longitud. En los microsata-

télites las alteraciones están dentro de regiones no codificantes, los cambios en estas regiones son una forma de detectar fallos en los mecanismos de corrección de replications. Pero también se producen alteraciones dentro de regiones codificantes (ej.: receptor TGF-beta II, receptor del factor de crecimiento II tipo insulina, reguladores del ciclo celular como E2F4, reguladores de la apoptosis como el BAX e incluso los mismos genes MMR). Existen mecanismos para corregir estos errores¹². Entre ellos se destacan las proteínas RER (reparación de errores –genes MMR– *MisMatch Repair*), cuya función primordial es eliminar esos errores y los bucles de inserción-delección. Las principales son 6 proteínas, derivadas de genes MMR: hMSH2, hMSH3, hMSH6, hMLH1, hMLH3, hPMS1 y hPMS2. Las mutaciones en hMSH2 o hMLH1, que son las más frecuentes en el síndrome de Lynch, usualmente terminan en alta inestabilidad de los microsatélites (IMS-H). Las mutaciones en hMSH6 producen baja inestabilidad de los microsatélites (IMS-L). A la MSI se la puede definir según un panel de cinco marcadores señalados por el National Cancer Institute. MSI-H: inestabilidad en 2 ó más de 5 loci (40% ó más); MSI-L: 1 locus con inestabilidad, y MSI-E: no se detecta inestabilidad. Con el reconocimiento de las bases genéticas del síndrome de Lynch se demostró que la alteración heredada en un grupo de genes llamados MMR (*MisMatch Repair*), los más frecuentes MLH1 y MSH2, se manifiesta por la acumulación de numerosas mutaciones en secuencias repetitivas de ADN (inestabilidad de microsatélites –MSI–). Los genes MMR pueden además ser inactivados (como muchos otros genes) por cambios epigenéticos (hipermetilación del área promotora del gen) y por ese mecanismo producirse inestabilidad de microsatélites adquirida. El 95% de los tumores en el síndrome de Lynch tienen MSI en múltiples loci, pero además alrededor de un 15% de los tumores esporádicos (cuyos portadores no heredan mutaciones en los genes MMR) presentan MSI.

Este tipo de inestabilidad permitió clasificar a las lesiones precursoras y al CCR como MSI-E (estables en microsatélites), MSI-L (con baja ines-

tabilidad en microsatélites) y MSI-H (con alta inestabilidad de microsatélites).

- Vía supresora: asociada a inestabilidad cromosómica (CIN)¹³. Existe, en general, estabilidad de microsatélites (MSI-E); en cambio, presentan inestabilidad cromosómica que puede afectar cromosomas enteros o partes de cromosomas y se manifiesta en el desarrollo de tumores con aneuploidía y pérdidas frecuentes de heterocigosidad (LOH) en múltiples loci, así como mutaciones que activan oncogenes e inactivan o bloquean genes supresores. En el cáncer de colon, el oncogén ras y los genes supresores APC y p53 son los prototipos. Pertenecen a este grupo el 80-85% de los cánceres de colon de tipo esporádico (sin antecedentes familiares) polipoideos y los hereditarios de la poliposis adenomatosa familiar, que tienden a afectar más al colon distal.

Un paradigma simple de dos vías, una por inestabilidad de microsatélites de origen genético (cuyo ejemplo es el síndrome de Lynch), y otra por inestabilidad cromosómica involucrando a la poliposis adenomatosa familiar (PAF) y a la mayor parte de los cánceres esporádicos, no explicaba en forma satisfactoria el mecanismo oncogenético involucrado en los CCR *esporádicos con inestabilidad de microsatélites*; surge entonces la necesidad de investigar y definir otras vías oncogenéticas.

- Los CCR esporádicos con MSI-H suelen presentar silenciamiento transcripcional por metilación del promotor del gen MLH1 (el mismo que, alterado en la línea germinal, es uno de los mecanismos más frecuentes involucrados en el síndrome de Lynch). La metilación de los islotes de guanina-citosinadinucleótido (CpG) ubicados en el ADN en las áreas promotoras de los genes se asocia al “silenciamiento” de los mismos. Los islotes (CpG) se hallan presentes en el 50% de los genes a nivel de las zonas promotoras. Su hipermetilación es un mecanismo epigenético de no expresión de un gen. Un grupo significativo de los CCR esporádicos con alta MSI presenta metilación aberrante del ADN de los islotes de CpG en las áreas

promotoras de algunos genes. Ello puede producir disrupción de la p16INK4a/Rb, p53/p14ARF y la vía del APC/ β -catenina, defectos en las redes de reparación de mutaciones (MLH1, BRCA1, MGMT) y alteración de los mecanismos de apoptosis. A través de este mecanismo de metilación de regiones promotoras se produce un tipo de CCR con MSI que se ha llamado CIMP+ (fenotipo metilador de islotes de CpG). Este fenotipo CIMP con MSI-H explica el 15% de los CCR, cuya lesión precursora es el pólipo hiperplásico y las lesiones "serradas" relacionadas¹⁴. En este contexto, la MSI ocurre en forma prácticamente exclusiva como consecuencia de la metilación (asociada a CIMP) del MLH1. Se ha demostrado que estos tumores se deben prácticamente en todos los casos a mutación del gen BRAF, lo que se relacionaría a la aparición del citado fenotipo metilador. La mutación del BRAF es rara en los adenomas esporádicos y no se observa en el CCR asociado a síndrome de Lynch.

ONCOGENES

Los oncogenes¹⁵ son homólogos de los genes normales celulares que codifican proteínas que están implicadas en el crecimiento y la diferenciación celular. Una mutación de un oncogén conduce a la activación constitutiva del gen, que entonces causa la proliferación celular incontrolada.

Entre los oncogenes implicados en CCR esporádico que son ras, src, c-myc y c-erbB-2 (HER2/neu), el más importante es ras¹⁶.

RAS

El oncogén ras tiene tres variantes celulares: H-ras, K-ras y N-ras. Aunque los tres oncogenes tengan la capacidad de transformar células normales, K-ras es el que con más frecuencia está implicado en CCR humano. La importancia de ras¹⁷ en la tumorigénesis colorrectal es subrayada por el

hallazgo de que células en las cuales un gen ras transformado ha sido quitado o sustituido pierden su capacidad de formar tumores en ratones. El oncogén ras codifica una familia de pequeñas proteínas homólogas a las proteínas G que regulan la transducción de señal que se encuentra en la cara interna de la membrana celular, actuando como un interruptor de dirección única para la transmisión al núcleo de señales de crecimiento extracelular. En su estado inactivo, K-ras se une a GDP. Pero tras la estimulación del receptor al que está asociada cambia GDP a GTP y se activa a K-ras de nuevo, completando el ciclo. El producto mutado de K-ras es menos sensible a la hidrólisis y mantiene un estado prolongado de activación. Como K-ras está implicada en la vía que conduce señales estimuladoras el mutante hiperactivo de K-ras induce la proliferación celular. La modificación postraslación de la proteína ras por la enzima farnesil-transferasa es necesaria para la activación, un hecho que ha sido explotado para objetivos terapéuticos.

Las mutaciones ras son encontradas en hasta el 50% de CCR esporádico y en el 50% de adenomas colónicos mayores de 1 cm; raras veces son vistos en adenomas más pequeños. Hay estudios que sugieren que son más comunes en los cánceres de colon proximal que en los distales primarios. K-ras también ha sido implicado en el proceso de invasión de tumor y metástasis.

La carencia de mutaciones en adenomas de menor tamaño sugiere que las mutaciones ras son adquiridas durante la progresión posterior del adenoma. Sin embargo, las mutaciones ras no están limitadas a las lesiones displásicas del colon. Hasta el 100% de focos aberrantes no displásicos de cripta (FAC parece ser el paso entre mucosa normal y el pólipo adenomatoso) y el 25% de pólipos hiperplásicos tienen mutaciones ras, pero su significado no está claro.

La identificación de mutaciones ras en CCR es de gran importancia clínica, tanto para el *screening* como para el tratamiento:

- La detección de mutaciones ras en el material fecal¹⁸ es un método de selección potencialmente sensible para el diagnóstico tem-

prano de CCR. Sin embargo, la suma de ras al resto de marcadores de ADN (incluyendo APC, p53, BAT26 y L-ADN) no mejora la especificidad de diagnóstico genético fecal, y estudios subsecuentes que usan el panel entero de marcadores de ADN no han tenido los resultados prometedores que los primeros estudios sugerían.

- El potencial terapéutico de agentes cuyo objetivo es el camino de la transducción de señal de ras (inhibidores de la farnesil-transferasa) está siendo explorado en pacientes con CCR cuyos tumores contienen mutaciones ras.

GENES SUPRESORES DE TUMORES

En contraste con oncogenes, los genes supresores de tumores normalmente tienen una influencia inhibitoria sobre el ciclo celular¹⁹. Una vez que estos genes son suprimidos o reducida su función, los mecanismos de control normales no son eficaces durante mucho tiempo y se inicia el crecimiento descontrolado, es decir, dejan de inhibir la proliferación celular.

Mientras los oncogenes actúan de manera dominante, ya que la alteración de un único alelo es suficiente para producir la transformación celular, los genes supresores son de carácter recesivo. Por tanto, la pérdida de función de estos genes necesita de la inactivación de ambos alelos, la cual suele producirse por una mutación o por una deleción (o por ambas). La comparación de los alelos presentes en el tejido tumoral con respecto a los del tejido normal permite la identificación de deleciones, siendo una de las más frecuentes la pérdida de heterocigosidad (LOH).

En estudios recientes de CCR se observaron estas pérdidas en los cromosomas 5q, 8p, 17p ó 18q en el 36, 50, 73 y 75% de los casos, respectivamente. Genes supresores de tumores fueron identificados en 5q (gen APC), 18q (DDC, SMAD4 y SMAD2) y 17p (gen p53) (tabla I).

Tabla I. Estudio molecular CCR. Genes implicados¹⁷

Cromosoma/región	Gen
2p	MSH2/MSH6/PMS1
5q	APC/MCC/MSH3
8q12p	K-ras/myc
7p	MLH1/PMS2
17p	p53
17q	NM23
18q	DCC

GEN APC

Quizá el gen más implicado en el inicio del desarrollo de CCR sea el gen supresor de tumores APC. En el 80% de los casos esporádicos de CCR existen mutaciones somáticas en ambos alelos, y en la poliposis adenomatosa familiar (PAF) se observa una única mutación en la línea germinal (la poliposis adenomatosa familiar es un síndrome en el que se desarrollan cientos de pólipos durante la 2.^a y 3.^a década de la vida, con una herencia autosómica dominante). En el caso de los judíos ashkenazi, otra forma de CCR familiar, se conoce una mutación en la línea germinal del APC.

Estudios genéticos que relacionaban la PAF con el cromosoma 5q21 encontraron las mutaciones del gen APC. Las lesiones malignas más precoces en estos pacientes (microadenomas y pólipos adenomatosos) pierden el segundo alelo del gen APC, lo que sugiere que esta pérdida es un evento muy temprano de la tumorigénesis.

Existe una proteína, la beta-catenina/TCF-4, que juega un papel crucial en este proceso, ya que activa la proliferación y diferenciación de las células epiteliales de las criptas intestinales. Las células se hacen resistentes a la apoptosis y proliferan.

Otras mutaciones del gen APC también contribuyen a la carcinogénesis, producen inestabilidad cromosómica y favorecen la progresión y la transformación hacia células tumorales malignas.

GEN p53

Este gen del cromosoma 17p se muta en la mayor parte de los tumores en humanos. En el 50-70% de los CCR se inactiva el p53 por una mutación en un alelo. Parece que la pérdida de la función supresora de tumor del p53 ocurre en un momento tardío de la tumorigénesis. En un estudio en el que se incluyeron 3.583 casos de CCR se encontró un incremento en la mutación del p53 en los estadios avanzados de la enfermedad.

La identificación de la mutación del p53 en el CCR tiene mucha importancia clínica, tanto en el pronóstico como en el tratamiento. En la mayoría de los estudios, los pacientes con estas mutaciones tenían peor pronóstico y supervivencia que aquellos que no las presentaban. Las diferencias en el pronóstico varían según la localización del tumor, el tipo de mutación y el uso de terapia coadyuvante.

Actualmente hay nuevas terapias en estudio que actúan sobre las células con mutaciones del p53, y otras que intentan corregir directamente la mutación del p53 o repararla.

CROMOSOMA 18q

Los genes DCC, SMAD4 y SMAD2, así como p53 y el gen APC, la primera evidencia de un gen supresor de tumores en el cromosoma 18 surgió con estudios de pérdida de alelos en CCR. En un estudio reciente, en el 73% de los casos se perdía una copia de 18q, en un 47% en adenomas grandes de cáncer invasor, pero en menos del 15% de los adenomas avanzados.

Las mutaciones genéticas probablemente conducen a una pérdida de expresión de la proteína DCC, que se cree tiene un papel en las interacciones entre las células. Esta proteína se expresa en muchos tejidos, incluida la mucosa del colon, pero su función normal no se ha podido conocer ya que es muy larga y no se expresa en el CCR.

La pérdida de expresión de DCC puede tener un valor pronóstico, especialmente en pacientes en un estadio inicial de CCR. Las tasas de supervivencia a 5 años son peores en pacientes que no expresan este gen, respecto a los que sí lo expresan.

Se aisló un segundo gen supresor de tumores en el cromosoma 18q durante la investigación de las pérdidas alélicas del cáncer de páncreas, denominado DPC4 (que está eliminado en el cáncer de páncreas) y ahora redesignado SMAD4.

El SMAD4 codifica una proteína que puede ser importante para señalar los pasos del factor TGF-beta, el cual suprime el crecimiento de la mayoría de las células normales uniéndose a los receptores transmembrana tipo I y tipo II, aunque muchas células son resistentes a este efecto supresivo. Mutaciones en este gen y en el SMAD2 se han encontrado en CCR esporádicos. Quizás sea más importante que se hayan encontrado mutaciones germinales en SMAD4 en casos de poliposis juvenil. Los pacientes desarrollan múltiples pólipos juveniles que son distintos de los adenomas y suponen un riesgo elevado para el desarrollo de CCR invasivo.

LA SEÑAL DEL TGF-beta

Un mecanismo por el cual las células cancerosas escapan de la inhibición normal del TGF-beta se realiza a través de mutaciones en SMAD4, que interfieren en la producción de una proteína imprescindible para el TGF-beta. Otro mecanismo posible que interfiere con la normal función del TGF-beta consiste en la inactivación del TGFBR2, y otros cambios moleculares que conducen a la transformación de señales inhibitorias en señales estimuladoras del crecimiento.

GENES REPARADORES DE SOBRECruzAMIENTO

Son los encargados de reparar los errores en el sobrecruzamiento durante la replicación del ADN. Mutaciones germinales de estos genes parecen tener un papel importante en la mayoría de los casos de CCR hereditario no polipoideo (CCHNP) y se han encontrado en un 15% de los cánceres esporádicos.

A diferencia de los CCR con microsatélites, los tumores esporádicos con mutaciones en estos genes tienen rasgos patológicos comunes: tienden a desarrollarse en el colon proximal, con un gran componente mucinoso, están infiltrados por linfocitos y están pobremente diferenciados. La tendencia a presentar un infiltrado linfocitario refleja la activación de las células T dirigidas específicamente contra unos péptidos concretos asociados a la inestabilidad de los microsatélites. Este descubrimiento sugiere el desarrollo de una vacuna contra estos genes.

DEFECTOS EN MUTYH Y CCR FAMILIAR

Una pequeña proporción de pacientes con múltiples adenomas colorectales e historia familiar de CCR tienen mutaciones germinales (a menudo en los dos alelos) del gen reparador mutY homólogo (MYH o MUTYH), a menudo asociadas a mutaciones somáticas en el gen APC. Estas mutaciones predisponen a una herencia autosómica recesiva de múltiples adenomas y el fenotipo de la poliposis adenomatosa clásica. Estos descubrimientos tienen implicaciones en las estrategias de *screening* para los pacientes en los que se sospecha una poliposis familiar, que se heredan según un patrón autosómico dominante.

GENES MODIFICADORES

Además de los ya descritos, hay otros genes implicados en la carcinogénesis del CCR, aunque aún no se han determinado sus papeles en el mecanismo de la tumorigénesis.

COX-2

Existen estudios prospectivos sobre los efectos protectores del ácido acetilsalicílico y otras ciclooxigenasas que inhiben el desarrollo de CCR. Incluso se ha visto que una COX-2, el sulindaco, puede reducir el tamaño de los pólipos en los pacientes con poliposis familiar.

GENES PPAR

El gen activador de la proliferación del peroxisoma codifica una familia de receptores nucleares que regulan la transcripción de proteínas implicadas en el metabolismo lipídico y el crecimiento celular. La activación de estos receptores nucleares inhibe el crecimiento celular y promueve la diferenciación en gran variedad de células epiteliales, incluyendo las células del CCR. La pérdida de función de las mutaciones en PPAR ha sido descrita en CCR esporádico.

EL PROCESO MULTIPASO DE LA CARCINOGENÉISIS

El CCR representa un modelo excelente de estudio de las bases moleculares del cáncer debido a la accesibilidad del tejido para biopsiarlo, y la clara progresión desde un epitelio colónico normal hacia un cáncer invasivo a través de un precursor intermedio, el pólipo adenomatoso. Se cree que un proceso multipaso de cambios genéticos específicos conduce a la transformación del epitelio normal hacia cáncer invasivo. Las mutaciones únicas en las líneas germinales son características de los síndromes hereditarios más comunes (p.ej.: APC, HNPCC), mientras que los cánceres esporádicos son el resultado de la acumulación de varias mutaciones somáticas. Las mutaciones del gen APC ocurren temprano, mientras que otras, como las del p53, son un proceso tardío.

Los datos disponibles hasta ahora sugieren que la mayoría de los tumores colorrectales se inician con la inactivación del gen APC. Sin embargo,

los eventos pueden divergir más adelante, dependiendo de la dirección que tome el mecanismo de inestabilidad genética. La identificación de las mutaciones genéticas responsables de la tumorigénesis del CCR ha tenido influencia directa sobre los cuidados clínicos. Los pacientes con un riesgo elevado de desarrollar CCR deben ser identificados a través de tests genéticos específicos. Se encuentran en estudio métodos moleculares de *screening* para detectar la mutación en muestras de heces. Además, estas mutaciones están siendo estudiadas como marcadores pronósticos y potenciales dianas terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ahnem DJ, Macrae FA. Epidemiology and risk factors for colorectal cancer. Walthman (MA): Uptodate (2009).
2. Burt RW. Colon Cancer Screening. *Gastroenterology* 2000;119:837-53.
3. Lynch HT, Smyrk T: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Cancer* 1996;78(6):1149-67.
4. Cruz-Bustillo Clarens D. Molecular genetics of colorectal cancer. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96:48-59.
5. Pinsky PF. Does hereditary nonpolyposis colorectal cancer explain the observed excess risk of colorectal cancer associated with family history?. *Epidemiology* 2000;11:297.
6. Schoen RE. Families at risk for colorectal cancer: risk assessment and genetic testing. *J Clin Gastroenterol* 2000;31(2):114-20.
7. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC. American College of Gastroenterology Guidelines for Colorectal Cancer Screening 2008. *Am J Gastroenterol* 2009;104:739-750.
8. Fearon, ER, Vogelstein, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61: 759.
9. Chen R, Ravinovitch PS, Crispin DA, Emond MJ, Bronner MP, Brentnall TA. The initiation of colon cancer in a chronic inflammatory setting. *Carcinogenesis* 2005;26(9):1513-9.
10. Potter, JD. Colorectal cancer: Molecules and population. *J Nat Cancer Inst* 1999;91:916-32.
11. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM et al. Tumormicrosatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349:247-257.
12. Alonso A, Moreno S, Valiente A, Artigas M, Pérez-Juana A, Ramos-Arroyo MA. Genetic mechanisms in the hereditary predisposition to colorectal cancer. *An Sist Sanit Navar* 2006, Vol. 29, N.º 1, enero-abril.
13. Fodde R, Kuipers J, Rosenberg C, Smits R, Kielman M, Gaspar C et al. Mutations in the APC tumour suppressor gene cause chromosomal instability. *Nat Cell Biol* 2001;3:433-438.
14. Rosenberg DW, Yang S, Pleau DC et al. Mutations in BRAF and KRAS differentially distinguish serrated versus non-serrated hyperplastic aberrant crypt foci in humans. *Cancer Res* 2007;67:3551-3544.

15. Forgacs, I. Oncogenes and gastrointestinal cancer. *Gut* 1988;29:417.
16. Calvert PM, Frucht H. Molecular genetics of colorectal cancer. *Uptodate* (2009).
17. Sanz Ortiz, J. Introducción a la Oncología Clínica. Bases moleculares y terapia integral. 94. 2002.
18. Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C et al. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature* 2002;418:934.
19. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH et al. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med* 2004;351:2704.

Signos y síntomas de alarma en cáncer colorrectal

Clara Saiz Cantero

Médico de familia. C.S. Rafalafena. Castellón

INTRODUCCIÓN

Clínicamente, el cáncer de colon se mantiene en la mayoría de los casos asintomático hasta que la lesión está suficientemente avanzada, siendo éste el mayor inconveniente para su diagnóstico precoz. Salvo en las formas hereditarias, donde la edad de presentación suele ser antes de los 50 años, en el resto, es decir, en los casos esporádicos, suele aparecer entre la sexta y la octava década de la vida.

En relación con los síntomas y/o signos de éste, podemos afirmar que pueden ser muy variados; así, la presentación más frecuente de esta patología es mediante clínica insidiosa de forma crónica, con síntomas inespecíficos abdominales o generales que obligan al estudio de éstos, pero teniendo en cuenta que también existen formas agudas que debutan con una complicación clínica como consecuencia de éste¹.

CLÍNICA DEL CÁNCER COLORRECTAL

El cáncer colorrectal tiene múltiples formas de presentación, como podemos apreciar en la tabla I.

Podemos encontrarlo como un hallazgo casual al realizar pruebas diagnósticas complementarias, como pueden ser una radiografía de abdomen

Tabla I. Posibles presentaciones clínicas del cáncer colorrectal

Asintomático
Resultado de cribado (sangre oculta en heces)
Hallazgo casual
Sintomatología aguda urgente: <ul style="list-style-type: none">• Obstrucción• Perforación intestinal:<ul style="list-style-type: none">- Peritonitis fecal- Formación de abscesos
Sintomatología variable crónica: <ul style="list-style-type: none">• Digestiva• Extradigestiva

Tabla creada por el autor.

o una analítica de rutina por cualquier otro motivo, o bien al realizar un test de sangre oculta en heces como cribado, sin que haya debutado con ninguna clínica concreta. Las formas más normales de presentación son la clínica crónica insidiosa, con características inespecíficas y la clínica aguda, que suele ser resultado de complicaciones derivadas de la evolución de la enfermedad.

Vamos a diferenciarlo fundamentalmente, según el debut clínico de éste, entre presentación aguda y presentación crónica.

Presentación aguda del cáncer colorrectal

Derivados de la evolución crónica de la enfermedad suelen ser cuadros clínicos que precisan de una intervención quirúrgica urgente.

OBSTRUCCIÓN INTESTINAL AGUDA

Muy sugestiva de cáncer colorrectal, más frecuente en ancianos.

La clínica puede ser muy variable, siendo más que reseñables los cuadros de obstrucción intestinal en sus diferentes grados, desde obstrucciones parciales que pueden generar dolor abdominal y estreñimiento ocasional hasta obstrucción completa del tubo digestivo, provocando una paralización completa de la deposición, que en casos extremos puede llevar acompañados vómitos más o menos fecaloideos, en función de a qué nivel intestinal se encuentre la afectación-obstrucción. La obstrucción completa se da hasta en el 50% de los casos, habiéndose observado que la tasa de supervivencia en afectados por cáncer colorrectal es menor en aquellos casos que presentan el debut con obstrucción.

PERFORACIÓN

Urgencia médica que puede dar lugar a complicaciones como peritonitis fecal o formación de abscesos, ambas complicaciones graves².

Presentación crónica del cáncer colorrectal

Se puede dividir entre clínica digestiva y clínica extradigestiva (tabla II).

Tabla II. Clínica digestiva y/o clínica extradigestiva de cáncer colorrectal

Clínica digestiva	Clínica extradigestiva
<ul style="list-style-type: none">• Dolor abdominal• Masa abdominal• Rectorragia y/o hematoquecia• Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none">• Anemia ferropénica• Pérdida de peso (hipo/anorexia)• Fiebre de origen desconocido• Clínica por diseminación metastásica• Sepsis por <i>Clostridium difficile</i>• Bacteriemia por <i>Streptococcus bovis</i>• Acanthosis nigricans• Dermatomiositis

Tabla creada por el autor.

CLÍNICA DIGESTIVA

Rectorragia

Con sangre más o menos abundante según el caso, o una hematoquecia con sangre junto con las heces en la deposición, signos clínicos ambos muy evidentes y llamativos que suelen escandalizar al paciente.

Molestia abdominal y/o alteración del ritmo deposicional

Malestar abdominal inespecífico al que el paciente puede referirse como una digestión lenta o un meteorismo que extraña a éste porque no lo había padecido nunca y que en algunos de ellos se puede manifestar posteriormente con cambios en el ritmo intestinal habitual, con alternancia de deposiciones de características estreñidas y otras diarreas, o diarreas de repetición y que tras instaurar un tratamiento adecuado no acaban de resolverse de forma completa. También puede presentarse en un paciente de hábito estreñido, como un aumento de este estreñimiento³.

CLÍNICA EXTRADIGESTIVA

Anemia

Generalmente bien tolerada por ser de larga evolución, deriva de la eliminación de sangre junto con las heces, por zonas necróticas tumorales o por la existencia de pólipos sangrantes.

Es una anemia de características ferropénicas.

La presentación clínica habitual de ésta es como hallazgo casual al realizar una analítica rutinaria por clínica de tipo astenia o simplemente de control por otra patología. En los casos de anemias importantes y más graves, donde puede haber un compromiso hemodinámico general, puede presentarse como cuadros de disnea, palpitaciones e incluso en algunos casos angina de pecho.

Así, toda anemia ferropénica en varón adulto y en mujer postmenopáusica obliga a la realización de un estudio de tracto digestivo inferior.

Síndrome general

Clínica de astenia, pérdida de peso, hipo o anorexia.

Fiebre de origen desconocido

Forma ésta de presentación en muchos otros tipos de tumores, por lo que se precisa en estos casos de un seguimiento y estudio exhaustivos.

Metástasis

En el momento del diagnóstico hay metástasis en el 15-20% de los casos. La localización más frecuente de las metástasis del cáncer colorrectal es en el hígado, dicha metastatización se produce por vía hematógena a través de los vasos de la pared colorrectal y mediante el drenaje venoso portal, por lo cual, en caso de existir ya afectación hepática por metástasis, podemos encontrarnos con la clínica relacionada con la afectación hepática o de vías biliares, como puede ser la presencia de ictericia, prurito, hepatomegalia o ascitis.

Otras localizaciones de metástasis de cáncer colorrectal son pulmón (infiltrados pulmonares difusos), hueso y cerebro. Estas localizaciones son más características de diseminación hematógena de los tumores del tercio inferior del recto que drenan por la cava inferior⁴:

Otra clínica

- Bacteriemia por *Streptococcus bovis*.
- Sepsis por *Clostridium difficile*.
- Síndrome paraneoplásico: acantosis *nigricans* y dermatomiositis^{5,6}.

En cuanto a la variación clínica en la forma de presentación, hemos siempre de tener en cuenta que no sólo puede presentarse como un cuadro claramente digestivo y que en muchos casos, sobre todo más evolucionados, es más llamativa la clínica extradigestiva que la propiamente digestiva.

Sumando todas la presentaciones clínicas, tanto digestiva como la extradigestiva, podemos resumir las formas de presentación más frecuente del cáncer colorrectal, tal y como viene reflejado en la tabla III.

Tabla III. Síntomas y signos más frecuentes de presentación del cáncer colorrectal

<ul style="list-style-type: none"> • Anemia (ferropénica) • Dolor abdominal • Pérdida de peso • Pérdida de sangre por recto • Cambio de hábitos intestinales • Sangre oculta en heces (<i>screening</i>).

Tomado de ref. 2.

Aunque clínicamente el cáncer colorrectal, como ya hemos comentado, es muy variado, existen algunos rasgos que nos permiten, en función del signo o del síntoma más prevalente, hacer una orientación aproximada de la localización del tumor (tabla IV).

La rectorragia es el síntoma más frecuente en los casos de localización tumoral en el recto.

La anemia suele relacionarse más frecuentemente con tumores de colon derecho o proximal y de ciego.

El dolor o la existencia de una masa abdominal son más frecuentes en tumores de colon derecho y ciego.

La aparición de estreñimiento y/o dolor en hipogastrio es más frecuente que se presente en los casos de tumor en el colon izquierdo o distal.

Tabla IV. Clínica y probable localización tumoral

Tumores en recto	Rectorragia Tenesmo Hematoquecia
Tumores en colon derecho y ciego	Anemia Masa abdominal (dolor)
Tumores en colon izquierdo	Estreñimiento Hemorragia

Tabla creada por el autor.

Suele ser un estreñimiento progresivo y a veces se acompaña de hemorragia⁵.

Como ya hemos señalado, los tumores colorrectales en muchas ocasiones pasan inadvertidos en estadios iniciales y ya, cuando dan síntomas, la lesión está bastante avanzada. Es por ello por lo que no únicamente se pueden detectar en base a la clínica más o menos digestiva, sino por otra sintomatología mucho más heterogénea. Ante cualquier sospecha, sobre todo si se da en pacientes con factores de riesgo asociado, debemos realizar una determinación sencilla como es la sangre oculta en heces, método de *screening* que si bien no es un *gold standard*, sí permite la detección de éstos en un alto porcentaje de casos⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scheppach W, Bresalier R, Tytgat G. Gastrointestinal and liver tumors. New York. Springer 2004.
2. Gregory L. Brotzman y Russel G. Robertson. En Cáncer colorrectal. Medicina de familia. Principios y práctica. Robert Taylor. Masson. Barcelona 2006;92:861-862.
3. Jonathan P. Terdiman, Marvin H. Sleisenger. En Tumores gastrointestinales más frecuentes, ¿cómo sospecharlos? Principios básicos de gastroenterología para médicos de familia. 2.ª edición. Jarpvo Editores. Madrid 2002;428-430.
4. Castells A, Bessa X. Pólipos y poliposis intestinal. En: Ponce J, editor. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Barcelona, Doyma 2000;247-56.
5. www.fisterra.com/guias2/ccolon.asp
6. Ovidio Fernández Calvo, Graciela Charlín Pato, María Rosario García Campelo, Fernando Lamelo Alfonsín. En Cáncer de colon. Guías para la consulta de Atención Primaria. 3.ª edición. Arturo Louro González. Casitérides 2008;861-863.
7. Rodríguez-Téllez M, Caunedo Álvarez A. *Screening* del cáncer colorrectal. En: Gastroenterología y hepatología en Atención Primaria 2002;33:369-380.

Cribado del cáncer colorrectal. ¿A quién debemos cribar?

Mercedes Ricote Belinchón

Medico de familia. C.S. Mar Báltico, Área 4. Madrid

INTRODUCCIÓN

Para la implantación de un programa de salud hemos de tener en cuenta tanto la perspectiva sanitaria como la económica.

Desde la perspectiva sanitaria, y según los principios para su evaluación desarrollados por Wilson y Jungner (Organización Mundial de la Salud [OMS], 1968)¹, los criterios que debe reunir una enfermedad para ser objeto de un programa de cribado son:

1. La enfermedad deber ser un problema de salud importante.
2. Su historia natural debe ser conocida de forma precisa.
3. Debe presentar una fase de latencia identificable, duradera y de prevalencia elevada en la población objetivo del cribado.
4. Los criterios para el diagnóstico deben estar bien establecidos.
5. El tratamiento efectuado en la fase subclínica debe ser más efectivo que el tratamiento efectuado después del diagnóstico clínico habitual.

La elevada incidencia y morbimortalidad asociada hacen actualmente del CCR (cáncer colorrectal) un importante problema de salud. Además, se conoce su historia natural y disponemos de pruebas de cribado que permiten detectar la enfermedad en fases iniciales, siendo el tratamiento efectivo cuando la lesión se identifica en un estadio temprano. El CCR cumple, en la actualidad, todos los criterios necesarios para desarrollar un programa de cribado.

Desde la perspectiva económica, el cribado del CCR es coste-efectivo respecto a la no realización del cribado y con independencia de la prueba empleada. En los modelos de simulación se atribuyen ganancias similares en años de vida a la prueba de SOHg o a la prueba de SOHi anuales, a la sigmoidoscopia cada 5 años asociada a la prueba de SOHg y a la colonoscopia cada 10 años².

Actualmente, en España, la estrategia de cribado más coste-efectiva es la prueba de SOHi con periodicidad anual frente a la no realización del cribado, con un coste incremental de 2.154 euros por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado. Le siguen la prueba de SOHg anual (2.211 euros), la prueba de SOHi bienal (2.233 euros), la sigmoidoscopia flexible cada 5 años (2.305 euros), la prueba de SOHg bienal (2.322 euros) y la colonoscopia cada 10 años (2.369 euros) por AVAC ganado³.

En España, la Asociación Española de Gastroenterología recomienda una estrategia de cribado poblacional con la prueba de SOH con una periodicidad bienal en personas de 50 a 69 años. Y se propone analizar la posibilidad de ampliarla a la población hasta los 74 años y con la prueba de SOHi⁴.

Los programas pilotos actualmente en España presentan diferencias en:

1. Tipo de prueba de cribado: SOHg, SOHg (no hidratado) o SOHi.
2. Edad y fuente de obtención de la población diana: Edad: unos programas son de 50-69 años y otros de 55-69 años.

PRUEBAS DE CRIBADO PARA EL CÁNCER COLORRECTAL

Actualmente disponemos de las siguientes pruebas de cribado:

1. Pruebas de cribado fecales:
 - a) Sangre oculta en heces.
 - b) Pruebas de inmunoquímica fecal (FIT- IFOBT).

- c) Pruebas de determinación del ADN fecal.
- 2. Enema opaco.
- 3. Sigmoidoscopia.
- 4. Colonoscopia.
- 5. Colonoscopia-TAC.

Pruebas de cribado fecales

En una revisión Cochrane⁵ sobre la detección de CCR con las pruebas de sangre oculta en heces se valoraron cuatro ensayos controlados aleatorios en los que se obtuvieron una reducción en el riesgo relativo del 16% para la mortalidad por cáncer colorrectal (RR: 0,84; IC: 0,78 a 0,90). En los tres estudios que usaron la detección bienal hubo una reducción del riesgo relativo del 15% (RR: 0,85; IC: 0,78 a 0,92) en la mortalidad por cáncer colorrectal. Otros beneficios que se obtuvieron fueron: una posible reducción en la incidencia del cáncer a través de la detección y extracción de los adenomas colorrectales y la necesidad de una cirugía menos invasiva.

Los efectos perjudiciales de la detección incluyen las consecuencias de recibir un resultado falso positivo: las complicaciones potencialmente significativas de la colonoscopia, o un resultado falso negativo.

PRUEBA DE SANGRE OCULTA EN HECES (SOHg)

En varios estudios aleatorizados se ha demostrado que la prueba de sangre oculta en heces puede reducir la mortalidad por cáncer colorrectal entre 15-33% según las distintas cohortes⁶.

La prueba de sangre oculta en heces o prueba de frotis de guayaco es la más común para detectar la presencia de sangre oculta en materias fecales. Se realiza por reactividad ante la peroxidasa del Hem, y también ante otras peroxidases fecales presentes en ciertos frutos y hortalizas comunes en la dieta, como hortalizas y carnes rojas⁶.

Para la correcta realización de la prueba⁷:

- El paciente deberá realizar tres días antes una dieta exenta de carne roja, morcilla u otros productos que puedan contener hemoglobina, algunos vegetales, así como el consumo de AINEs (da falsos positivos) y vitamina C (da falsos negativos).
- Se deben recoger y analizar tres muestras de heces en días consecutivos.

La **sensibilidad** de la prueba es tan sólo de 50-60% cuando se utiliza una vez; esto ocasiona un número alto de resultados falsos-negativos. Esta sensibilidad puede mejorar, llegando al 90% cuando se realiza la prueba cada 1-2 años y durante largos periodos de seguimiento de estos pacientes.

PRUEBAS DE INMUNOQUÍMICA FECAL (SOHi)

Hay distintos tipos de pruebas inmunológicas; las más utilizadas son las de aglutinación en látex, hemaglutinación pasiva e inmunocromatografía. Estas pruebas detectan por métodos inmunológicos la hemoglobina humana (detectan entre 20 y 300 µg Hb/g de heces); no precisan las restricciones dietéticas.

En la revisión sistemática de la USPSTF, en la que se incluyen estudios hasta 2007 y centra su revisión en 9 estudios de cohorte, se concluye que la prueba de SOHi es más sensible para la detección del CCR (61-69%) que la prueba de SOHg Hemoccult II[®] no rehidratada (25-38%), aunque menos específica (el 91-98% frente al 98-99%, respectivamente)⁸.

Para disminuir los falsos positivos podemos realizar una prueba de detección de SOHi tras una de SOHg positiva, con esto logramos una sensibilidad para el diagnóstico de CCR del 95,9% (cuando ambas son positivas). Pero dejamos de diagnosticar los falsos negativos de la prueba de SOHg⁹.

PRUEBAS DE ADN FECAL PARA CÁNCER COLORRECTAL⁶

Se ha sugerido que la identificación de ADN anormal en muestras de heces puede dar un método posible para una detección temprana de cáncer colorrectal. Sin embargo, todavía están por determinarse los marcadores moleculares óptimos y no se conoce aún la factibilidad de dichas pruebas aplicadas a la población general.

Enema opaco de doble contraste

El enema opaco con doble contraste permite la evaluación de todo el colon, pero su sensibilidad y especificidad son inferiores a las de la colonoscopia y la colonografía por tomografía computerizada y no permite la toma de biopsias ni la resección simultánea de los pólipos.

En el contexto de un cribado poblacional de CCR no existe evidencia de que el enema opaco sea eficaz⁶.

El enema opaco de doble contraste no debería considerarse en el cribado de CCR⁶, salvo en lugares donde no se disponga de otra prueba diagnóstica.

Sigmoidoscopia flexible

Esta técnica puede llegar hasta unos 60 cm del margen anal y detectar los pólipos y cánceres colorrectales, y también es utilizada para extraer pólipos o tomar muestras para examen histológico. Pero aunque son importantes sus ventajas, no llega al colon derecho, lo que le resta una sensibilidad para el colon entero de 35 a 70% debido a un número significativo de adenomas del lado derecho que aparecen en ausencia de tumores distales y que, por tanto, se pasan por alto con la sigmoidoscopia flexible⁶.

Colonoscopia

La colonoscopia permite visualizar la superficie mucosa de la totalidad del colon. Para considerarla completa debe llegar al ciego (visualización de la válvula ileocecal o del orificio apendicular), hecho que se consigue en el 80-95% de las exploraciones⁴. Y se debe efectuar una exploración minuciosa durante la retirada, la cual debe durar un mínimo de 6-8 minutos.

La colonoscopia se debe realizar bajo sedación, utilizando fármacos intravenosos, y requiere efectuar una dieta baja en residuos los días previos a la exploración y limpieza anterógrada del colon con administración de laxantes e ingesta abundante de agua.

El examen dura entre 20 y 40 minutos. La mayoría de personas se recuperan totalmente después de una hora de reposo.

La colonoscopia, es el *gold standard* para el diagnóstico del CCR, y los pacientes con resultados positivo en cualquier otra prueba deberían ser derivados posteriormente para colonoscopia. En algunos países en los que se dispone de los recursos, la colonoscopia directa se ha convertido en el procedimiento más prevalente para el cribado de CCR. Las complicaciones mayores aparecen en 1-2 por 1.000 casos.

La validez de la colonoscopia es difícil de analizar, pero en una revisión sistemática (6 estudios y 465 casos) se estima que la probabilidad de no detectar pólipos ≥ 10 mm es baja (2,1%; IC 95%: 0,3-7,3%), y que a medida que el tamaño de los pólipos es menor la probabilidad de no ser detectados por la colonoscopia aumenta: del 13% (IC 95%: 8,0-18%) para los adenomas entre 6 y 10 mm y del 26% (IC 95%: 21-35%) para adenomas entre 1 y 5 mm¹⁰.

Además de para el despistaje de cáncer colorrectal en individuos asintomáticos, la colonoscopia también está indicada para el seguimiento en pacientes que:

- Tras una colonoscopia positiva con extracción y biopsia de un pólipo, se recomienda realizar seguimiento colonoscópico anual en aquellos adenomas de alto riesgo, y seguimiento cada 5 años en aquellos de bajo riesgo¹¹.

Se consideran de alto riesgo:

1. Adenoma vellosos o tubulovellosos.
2. Tamaño ≥ 1 cm.
3. Múltiples adenomas.
4. Adenomas sesiles grandes.
5. Alto grado de displasia.

Se consideran de bajo riesgo:

1. Adenoma único.
2. Tamaño < 1 cm.
3. Adenoma tubular o no neoplásico (inflamatorio, hiperplásico, etc.).

- Como seguimiento tras resección curativa del carcinoma colorrectal se recomienda¹¹:

1. Colonoscopia a los 3 años de la cirugía.
2. Colonoscopia al año, si ésta no se había realizado en el preoperatorio.
3. Cada 5 años, si el control es normal.

Colonoscopia por tomografía computerizada o colonoscopia virtual

La colonoscopia virtual puede mostrarnos imágenes bidimensionales o tridimensionales de la luz del colon. Esta exploración precisa una preparación del colon mediante la ingesta de contraste oral y durante la prueba la insuflación con aire ambiente o dióxido de carbono para distender el intestino al máximo de su tolerancia.

La colonoscopia virtual ha demostrado una sensibilidad del 93% para la detección de pólipos fecales y cáncer y una especificidad del 97% para pólipos de 10 mm o mayores. Siendo muy baja la sensibilidad para pólipos de 6-9 mm y no detecta las lesiones planas de la mucosa intestinal.

**Recomendaciones del grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica de la
Prevención del Cáncer Colorrectal 2009⁴**

Las pruebas de cribado recomendadas son:

Pruebas de cribado fecales

- La PDSOH es una prueba eficaz que debe considerarse en el cribado del CCR.
- En el contexto de un **programa de cribado poblacional** debería utilizarse la prueba de SOHi cuantitativa de lectura automatizada con un punto de corte positivo que garantice un equilibrio óptimo entre sensibilidad y especificidad, según la disponibilidad de recursos endoscópicos.
- En el contexto de **un cribado oportunista** debería utilizarse la prueba de SOHi, aunque se podría ofrecer cualquiera de las prueba de SOHg de elevada sensibilidad disponibles.

Sigmoidoscopia

- La sigmoidoscopia flexible es una prueba eficaz que debería considerarse en el cribado del CCR.
- La detección de un pólipo adenomatoso distal requiere la realización de colonoscopia completa.
- La detección de un pólipo hiperplásico distal no requiere la realización de una colonoscopia completa.
- El intervalo entre sigmoidoscopias debería ser menor de 5 años.

Colonoscopia convencional

- La colonoscopia es una prueba eficaz que debería considerarse en el cribado del CCR.
- El intervalo entre las colonoscopias debería ser por lo menos de 10 años.
- La colonoscopia se debe realizar bajo sedación consciente y debe llegar hasta el ciego.

Tabla modificada de Grau J et al³.

**Recomendaciones del grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica de la
Prevención del Cáncer Colorrectal 2009⁴**

No deberían considerarse como pruebas de cribado del CCR:

Enema opaco

- El enema opaco de doble contraste no debería considerarse en el cribado del CCR.

Combinación de la prueba de SOH y de la sigmoidoscopia

- La estrategia combinada de la PDSOHg y de la sigmoidoscopia flexible no debería considerarse en el cribado del CCR.

Colonoscopia virtual

- La colonoscopia virtual no debería considerarse en el cribado del CCR mientras no se disponga de más evaluaciones sobre los beneficios, los costes y la aceptabilidad de esta nueva tecnología.

Tabla modificada de Grau J et al³.

CCR: POBLACIÓN A LA QUE DEBEMOS REALIZAR EL CRIBADO

El riesgo de CCR aumenta con la edad y los antecedentes familiares. El CCR es raro antes de los 50 años de edad, pero a partir de esta edad la incidencia aumenta de forma alarmante.

Además, el CCR tiene un gran componente familiar. La proporción atribuible a causas hereditarias varía del 5 al 30%, de ellos un 1-5% de los pacientes presentan síndromes heredados con defectos genéticos conocidos y un 10-30% de los pacientes con antecedentes familiares no pertenecen a un síndrome hereditario conocido.

El riesgo de CCR es el doble o triple en personas con un familiar de primer grado afecto. Este riesgo va en aumentando con la cantidad de parientes con CCR, cuanto más cercanos sean los parientes al paciente y con la edad de CCR en los miembros de la familia. Los individuos con antecedentes personales de cáncer colorrectal también tienen un mayor riesgo de presentar cáncer posteriormente.

Para la realización del cribado del CCR debemos clasificar a los pacientes según el riesgo de desarrollar un CCR, haciendo una valoración exhaustiva de estos criterios:

- Evaluación de los antecedentes y/o familiares: en la historia clínica debemos recoger los antecedentes de CCR o adenomas en el propio individuo y en familiares de primer (padres, hermanos e hijos), segundo (abuelos, tíos y sobrinos) y tercer (bisabuelos y primos) grado.
- En ausencia de antecedentes personales o familiares, es la edad del individuo el criterio más determinante del riesgo de CCR.

Cuando en un individuo coexistan ambos tipos de factores de riesgo (edad y antecedentes personales o familiares), debemos agrupar al individuo en la de mayor riesgo.

Clasificación de la población según riesgo⁴

Riesgo	Indicaciones
Bajo	Los individuos <50 años sin factores de riesgo adicionales. No precisan intervenciones de cribado.
Medio	Son individuos de edad ≥ 50 años sin factores de riesgo adicionales. En esta situación debe recomendarse el cribado de CCR mediante detección de sangre oculta en heces anual o bienal y/o sigmoidoscopia cada 5 años, o colonoscopia cada 10 años.
Alto	Individuos con factores de riesgo personal y/o familiar para el desarrollo de CCR se consideran de riesgo elevado y son tributarios de programas de cribado o vigilancia específicos.

PROGRAMAS DE CRIBADO Y VIGILANCIA ESPECÍFICOS

Cribado de cáncer colorrectal poblacional

Recomendaciones del grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica de la Prevención del Cáncer Colorrectal 2009⁴ para el cribado poblacional

- El cribado de CCR se debe ofrecer a todos los individuos sin factores de riesgo, a partir de los 50 años de edad.
- En nuestro medio, y en consonancia con las directrices establecidas (Europa, España, comunidades autónomas), se debe realizar cribado poblacional de CCR con la prueba de detección de SOH en varones y mujeres de 50 a 74 años cada 2 años.
- La prueba de cribado en los programas poblacionales debería ser SOHi cuantitativa con un punto de corte positivo que garantice un balance óptimo entre sensibilidad y especificidad, teniendo en cuenta la disponibilidad de colonoscopias.
- La elección de otras pruebas de cribado (SOHg anual o bienal, sigmoidoscopia cada 5 años o colonoscopia cada 10 años) podría estar justificada dependiendo, entre otros factores, de la aceptabilidad y la disponibilidad de recursos.

Cribado del cáncer colorrectal familiar

Son pacientes que presentan antecedentes familiares de CCR que no cumplen los criterios de las formas hereditarias y que tienen factores de riesgo genético y ambientales no identificados.

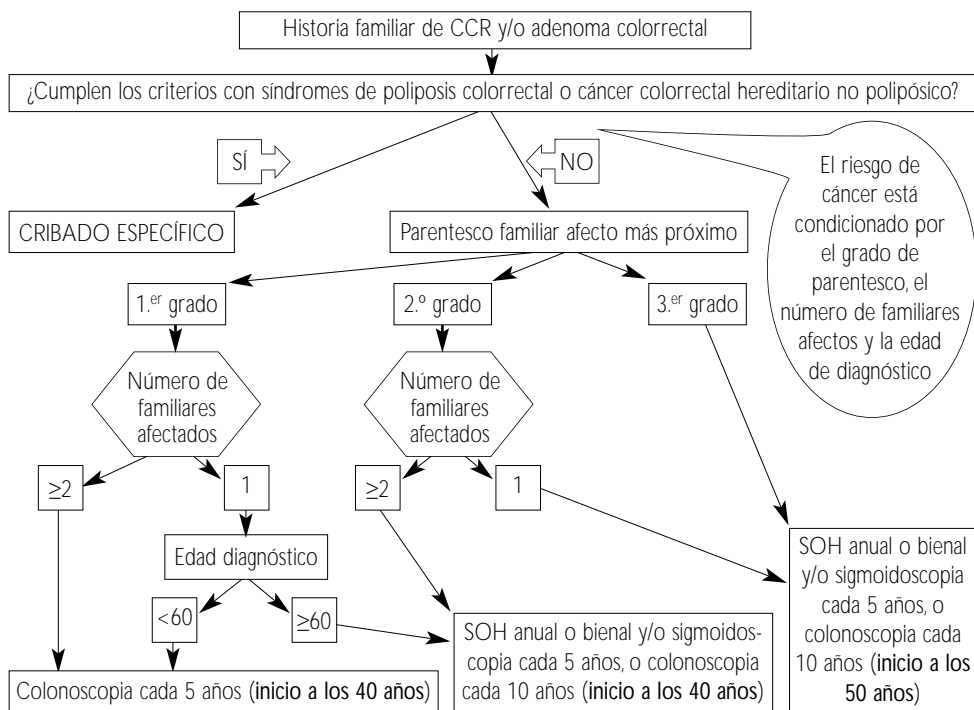
En distintos estudios, el riesgo de estos pacientes viene dado por el número de familiares afectados, el grado de parentesco, la edad de diagnóstico del CCR y la localización en el familiar afectado.

Recomendaciones del grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica de la Prevención del Cáncer Colorrectal 2009⁴ para el cribado en el cáncer colorrectal familiar

- En la historia clínica de cualquier individuo debe recogerse la eventual presencia de antecedentes familiares de CCR o adenomas colorrectales en 2 ó 3 generaciones.
- El número de familiares afectados, el grado de parentesco y la edad en el momento del diagnóstico de CCR determinarán la estrategia de cribado que se seguirá.
- Los individuos con historia familiar de CCR deberían iniciar el cribado mediante colonoscopia a partir de los 40 años de edad, ó 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven.
- Los individuos con 2 ó más familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos) con una neoplasia colorrectal son tributarios de cribado mediante colonoscopia cada 5 años a partir de los 40 años de edad (ó 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven; lo primero que ocurra).
- Cuando los antecedentes de neoplasia colorrectal se hallan limitados a familiares de segundo grado (abuelos, tíos y sobrinos) y el número de familiares afectados son 2 ó más familiares afectados, el cribado recomendado es el mismo que el propuesto para la población de riesgo medio, pero iniciándolo a los 40 años de edad.
- Cuando únicamente hay un familiar de segundo grado afecto, o los antecedentes de neoplasia colorrectal se hallan limitados a familiares de tercer grado (bisabuelos y primos), el cribado recomendado es idéntico al propuesto para la población de riesgo medio.

Estrategia de cribado en el cáncer colorrectal familiar

Algoritmo modificado de Guía de Práctica Clínica de Prevención del Cáncer Colorrectal 2009⁴



CRIBADO DEL CCR HEREDITARIO ASOCIADO A LAS POLIPOSIS COLORRECTALES

Poliposis adenomatosa familiar (PAF)

La PAF es una enfermedad hereditaria autosómica dominante causada por mutaciones germinales en el gen APC213 y presenta una incidencia de 1/10.000-20.000 habitantes.

Hay dos tipos:

- **PAF clásica:** se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos adenomatosos (más de 100) distribuidos a lo largo de todo el intestino grueso. Se inicia en la pubertad, aunque habitualmente no ocasiona sintomatología hasta los 30-35 años de edad. Posee un alto potencial de malignización, de manera que si no se efectúa el tratamiento quirúrgico, la práctica totalidad de pacientes desarrollará CCR. Algunos pacientes también presentan un riesgo aumentado de neoplasias extracolónicas.
- **PAF atenuada:** constituye una variante que se caracteriza por un menor número de pólipos (20-100), localizados preferentemente en el colon derecho, y con una edad de presentación de CCR aproximadamente 10 años más tardía que en la PAF clásica.
- **El síndrome de Gardner** es otra variante de la PAF en la cual se asocian manifestaciones extracolónicas (adenomas gastroduodenales, tumores de partes blandas y osteomas, entre otras).
- **El síndrome de Turcot** es otra variante de la PAF en la cual se desarrollan tumores del Sistema Nervioso Central, generalmente gliomas malignos o meduloblastomas.

**Recomendaciones del grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica de la
Prevención del Cáncer Colorrectal 2009⁴ sobre el cribado del CCR en la poliposis adenomatosa familiar (PAF)**

- Los pacientes afectos de PAF y sus familiares deben ser remitidos a unidades especializadas en CCR hereditario para su registro y atención.
 - En los individuos con riesgo de PAF clásica se debe realizar una sigmoidoscopia cada 1-2 años a partir de los 13-15 años y hasta los 40 años de edad, y cada 5 años hasta los 50-60 años de edad.
 - En los individuos con riesgo de PAF atenuada debe realizarse una colonoscopia cada 1-2 años a partir de los 15-25 años, en función de la edad de presentación de la enfermedad en los familiares afectos.
 - Una vez detectada la presencia de adenomas, debe realizarse una colonoscopia anual hasta la realización del tratamiento definitivo.
 - En los pacientes con PAF se recomienda realizar un seguimiento endoscópico tras el tratamiento quirúrgico, con una periodicidad de 6-12 meses para los que tengan remanente rectal y de 3 años para los que presenten reservorio ileal.
 - La quimioprevención con la administración de AINE (sulindaco, celecoxib y probablemente otros) en la PAF sólo se podría considerar como tratamiento adyuvante de la cirugía en pacientes con pólipos residuales, y nunca como alternativa a ésta, y que no presenten factores de riesgo cardiovasculares.
-

Poliposis asociada al gen MYH

Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, debida a la presencia de mutaciones germinales bialélicas en el gen MYH264. La mayoría de individuos portadores de estas mutaciones presenta un fenotipo de poliposis atenuada. El desarrollo de pólipos en los individuos portadores de mutación bialélica en el gen MYH suele iniciarse a partir de la segunda o la tercera década de la vida.

**Recomendaciones del grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica de la
Prevención del Cáncer Colorrectal 2009⁴ sobre el cribado del CCR en la poliposis asociada al gen MYH**

- En los individuos con riesgo de PAM (portadores de mutaciones bialélicas en el gen MYH) se debe realizar una colonoscopia cada 1-2 años a partir de los 20-25 años.
 - En los pacientes con PAM debería realizarse una endoscopia gastroduodenal con un aparato de visión lateral cada 4-5 años a partir de los 25-30 años de edad.
 - La elección de tratamiento endoscópico o quirúrgico dependerá, fundamentalmente, del número de pólipos.
-

Síndrome de Peutz-Jeghers

El síndrome de Peutz-Jeghers es un enfermedad hereditaria autosómica dominante debido a mutaciones en el gen STK11 (también llamado LKB1). Su incidencia es de 1/200.000 nacimientos.

Se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos en el tracto gastrointestinal, hiperpigmentación alrededor de la boca, mucosa bucal y dedos.

El riesgo global de cáncer en individuos con síndrome de Peutz-Jeghers es del 93% a los 65 años. Los cánceres más frecuentes son de mama y colon, con riesgos a lo largo de la vida del 50 y el 40%, respectivamente.

Recomendaciones del grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica de la Prevención del Cáncer Colorrectal 2009⁴. Medidas de cribado recomendadas en individuos afectados de síndrome de Peutz-Jeghers

-
- Entre el nacimiento y los 8 años de edad se recomienda realizar una búsqueda activa de rasgos fenotípicos de la enfermedad (hiperpigmentación melánica) y exploración de los testículos.
 - A la edad de 8 años se recomienda la realización de una exploración basal del tractogastrointestinal mediante una endoscopia gastroduodenal y un estudio de intestino delgado con tránsito baritado y/o cápsula endoscópica.
 - A partir de los 18 años de edad se recomienda la realización de colonoscopia, gastroduodenoscopia y tránsito baritado o cápsula de intestino delgado cada 2-3 años, así como un examen ginecológico anual.
 - A partir de los 25 años de edad se recomienda añadir a estas exploraciones la realización de una mamografía o RM anual y ultrasonografía endoscópica pancreática cada 2-3 años.
-

POLIPOSIS JUVENIL

La poliposis juvenil es una enfermedad hereditaria autosómica dominante con penetrancia variable. La incidencia de la enfermedad es de 1/100.000 nacimientos.

Los individuos con poliposis juvenil tienen un riesgo incrementado de CCR, cáncer gástrico y de intestino delgado.

**Recomendaciones del grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica de la
Prevención del Cáncer Colorrectal 2009⁴ en la poliposis juvenil**

- Las medidas de cribado deberían incluir la realización de una colonoscopia cada 1-2 años a partir de los 15-18 años de edad, y una endoscopia gastroduodenal y un estudio de intestino delgado con tránsito baritado o cápsula endoscópica cada 1-2 años a partir de los 25 años de edad.
-

SÍNDROME DE POLIPOSIS HIPERPLÁSICA

El síndrome de poliposis hiperplásica se caracteriza por la presencia de pólipos hiperplásicos en el colon derecho y con potencial de progresión a CCR. Hay casos con agregación familiar (con patrón de herencia autosómico dominante y recesivo) y casos esporádicos.

**Recomendaciones del grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica de la
Prevención del Cáncer Colorrectal 2009⁴ en el síndrome de poliposis hiperplásica**

- Las medidas de cribado deberían incluir la realización de una colonoscopia cada 1-2 años a partir de los 40 años de edad, ó 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven.
 - La elección del tratamiento endoscópico o quirúrgico dependerá, fundamentalmente, del número de pólipos. En los casos en que sea necesario el tratamiento quirúrgico, debe realizarse una colectomía total con anastomosis ileorrectal.
-

CRIBADO EN EL CCR HEREDITARIO NO ASOCIADO A POLIPOSIS: SÍNDROME DE LYNCH

El síndrome de Lynch es una enfermedad autosómica dominante debida a mutaciones germinales en genes reparadores del ADN. Aunque sólo representa entre el 0,9 y el 2% del total de casos de CCR, la forma de CCR hereditario más frecuente.

El síndrome de Lynch se caracteriza por el desarrollo temprano de CCR, habitualmente antes de los 50 años de edad, con un predominio en el colon derecho y una elevada tendencia a presentar neoplasias sincrónicas o metacrónicas, ya sea en el propio colon y recto o en otros órganos (endometrio, estómago, páncreas, sistema urinario, ovario, vías biliares, intestino delgado).

**Recomendaciones del grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica de la
Prevención del Cáncer Colorrectal 2009⁴ en el síndrome de Lynch**

- En los individuos a riesgo de síndrome de Lynch debe realizarse una colonoscopia cada 1-2 años a partir de los 20-25 años de edad, ó 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven (lo primero que ocurra).
 - Tras la resección del CCR debería realizarse un seguimiento endoscópico, con una periodicidad de 1-3 años en función de la edad del paciente, la presencia de enfermedades asociadas y el tipo de resección efectuada.
 - Para el cribado de neoplasias extracolónicas:
 - En las mujeres a riesgo pertenecientes a familias con síndrome de Lynch se debería valorar el cribado del cáncer de endometrio con periodicidad anual a partir de los 30-35 años de edad.
 - En familias con síndrome de Lynch y cáncer gástrico asociado debería valorarse la realización de una gastroscopia cada 1-2 años a partir de los 30-35 años de edad.
 - En familias con síndrome de Lynch y neoplasias urinarias asociadas debería valorarse la realización de una ultrasonografía y una citología urinaria cada 1-2 años a partir de los 30-35 años de edad.
-

CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR TIPO X

Este subgrupo de pacientes, aun cumpliendo los criterios de Amsterdam, no presentan evidencia de alteración del sistema de reparación del ADN. Por lo que actualmente se considera una entidad diferenciada del síndrome de Lynch, habiéndose propuesto la denominación de CCR familiar tipo X.

Estos pacientes tienen un riesgo de desarrollar CCR menor que el observado en el síndrome de Lynch y no hay un mayor riesgo de neoplasias extracolónicas.

**Recomendaciones del grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica de la
Prevención del Cáncer Colorrectal 2009⁴ en el cáncer colorrectal familiar tipo X**

- En los individuos pertenecientes a familias con CCR familiar tipo X debería ofrecerse cribado endoscópico cada 3 años a partir de los 35 años de edad, ó 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afectado más joven.
 - En el CCR familiar tipo X no debería realizarse cribado de neoplasias extracolónicas.
-

**Vigilancia en los adenomas colorrectales.
Estrategia de vigilancia en los adenomas colorrectales tras la polipectomía
endoscópica**

-
- El tratamiento de elección de los pólipos colorrectales es la polipectomía endoscópica. Cuando se trata de un adenoma colorrectal, el paciente debe realizar medidas de vigilancia endoscópica.
 - La polipectomía endoscópica, completa y en bloque, puede considerarse el tratamiento definitivo de adenomas con áreas de carcinoma que invaden la submucosa (pT1) siempre que se cumplan todos los criterios de buen pronóstico: margen de resección libre de enfermedad, carcinoma bien o moderadamente diferenciado y ausencia de invasión vascular y linfática. Para confirmar la resección completa de la lesión mediante colonoscopia y toma de biopsias de la base en un periodo de 3 meses.
 - Los pacientes con un adenoma sésil grande, a los que se ha realizado una resección endoscópica fragmentada, deben ser reexaminados con colonoscopia en un periodo de 3-6 meses mediante colonoscopia y biopsias .
 - A los pacientes con más de 10 adenomas en una exploración se les debería realizar una nueva colonoscopia en un intervalo inferior a 3 años, y descartarse la presencia de un síndrome polipósico familiar.
 - En los pacientes con 3-10 adenomas o un adenoma avanzado (>10 mm, con componente vellosa o con displasia de alto grado), la primera colonoscopia de vigilancia debe efectuarse a los 3 años de la exploración basal, mientras que en los que tienen 1 ó 2 adenomas tubulares pequeños (<10 mm), ésta puede demorarse hasta los 5 ó 10 años.
-

BIBLIOGRAFÍA

1. Cerdá Mota T. Programas de cribado: características y condiciones para su puesta en marcha. *Medicine* 2003;8(118):6312-6317.
2. Zuber AG, Lansdorp-Vogelaar, Knudsen A B, Wilschut W, van Ballegooijen M, Kuntz KM. Evaluating tests strategies for colorectal cancer screening: A decision analysis for the US Preventive Services TaskForce. *Ann Intern Med* 2008;149:659-69.
3. Grau J et al. Programas de cribado del cáncer colorrectal en la población de riesgo medio en la Unión Europea y España. *Gastroenterol Hepatol* 2009. doi:10.1016/j.gastrohep.2009.03.007.
4. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica de Prevención del Cáncer Colorrectal. Actualización 2009. Guía de Práctica Clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, y Centro Cochrane Iberoamericano; 2009. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 4, Elsevier España, S.L. 2009 en <http://www.guiasalud.es/viewGPC.asp?idGuia=11>
5. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Detección del cáncer colorrectal con la prueba de sangre oculta en materia fecal (Hemoccult) (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (traducida de The Cochrane Library, Issue. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Guía de prevención y manejo del cáncer colorrectal en Atención Primaria

6. WGO/IDCA. Internacional para Cáncer Digestivo: Tamizaje del cáncer colorrectal. World Gastroenterology Organization, 2007.
7. Jiménez González-Anleo ML. Catálogo de Pruebas Diagnósticas disponibles desde Atención Primaria 2006. Servicio Madrileño de la Salud.
8. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, Beil TL, Fu R. Screening for Colorectal Cancer: A Targeted, Updated Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;149:135-44.
9. Fraser CG, Mathew CM, Mowat NA, Wilson JA, Carey FA, Steele RJ. Evaluation of a card collection-based faecal immunochemical test in screening for colorectal cancer using a two-tier reflex approach. *Gut* 2007;56:1415-8.
10. van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, Bossuyt PM, van Deventer SJ, Dekker E. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:343-50.
11. Navarro López C, Rodríguez Ramos C. Indicaciones de colonoscopia, anoscopia y rectoscopia. *Medicine* 2008;10:470-3.

Tratamiento y seguimiento del cáncer colorrectal

*Enrique Casado Sáenz, Míriam López Gómez,
María Sereno Moyano y César Gómez Raposo*

Unidad de Oncología. Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Madrid

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte por cáncer en España, diagnosticándose cada año 21.000 casos nuevos y falleciendo 11.900 pacientes¹. De forma global, aproximadamente la mitad de los enfermos desarrollan metástasis hepáticas, ya sea en el momento del diagnóstico o a lo largo de la evolución de la enfermedad. La cirugía es el tratamiento fundamental, y su integración con otros tratamientos locales y sistémicos –como la radioterapia y quimioterapia, respectivamente– ha mejorado de forma sensible la evolución de los pacientes. Desde el punto de vista pronóstico y terapéutico existen diferencias importantes según el origen de la enfermedad, ya sea en el colon o en el recto, y del estadio evolutivo o grado de extensión de la misma.

El estadio se determina a través de la denominada clasificación TNM de la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*), que establece cuatro estadios (I a IV, "A" a "D" en la anterior clasificación de Dukes). La T se define por el tamaño de la enfermedad en su extensión a través de la pared intestinal (T1 enfermedad intraepitelial, T2 alcanza la muscular propia, T3 alcanza la serosa o la grasa pericolónica y T4 los órganos adyacentes). La N denota la afectación nodal o ganglionar (N0 ausente, N1 presente, N2 presente en más de tres ganglios) y la M la existencia de metástasis a distancia (M0 ausentes, M1 presentes). La T y la N se establecen tras el examen patológico del tumor

ya operado. En el cáncer de recto (CR) pueden evaluarse también clínicamente (cTN), de forma preoperatoria, a través de resonancia magnética (RMN) y/o ecoendoscopia. La M se evalúa mediante la exploración física y analítica (incluyendo el antígeno carcinoembrionario o CEA) y la tomografía computarizada, siendo las localizaciones principales a evaluar: el hígado, los ganglios regionales, el peritoneo y los pulmones. Otras pruebas complementarias como la RMN, la tomografía por emisión de positrones (PET), la gammagrafía ósea o la ecografía abdominal están indicadas en situaciones particulares. Así, en razón de la situación TNM se establecen cuatro “estadios” con diferente pronóstico y aproximación terapéutica. La supervivencia a los 5 años en el cáncer de colon varía desde cerca de un 95% en el estadio I (T1-T2N), 72-85% (T3-T4N0) en el estadio II, 44-83% en el estadio III (N+, peor pronóstico a mayor número de ganglios afectados, fundamentalmente, y mayor T), a un 8% en los estadios IV². El CR, definido como el tumor que se forma en los últimos 12-15 centímetros del intestino antes del margen anal, tiene dos destacadas singularidades que se traducen en diferencias clínicas respecto al cáncer de colon. Por un lado, en sus tercios medio e inferior se encuentra desprovisto de peritoneo e inserto en la pelvis menor, con difícil acceso quirúrgico; por otro lado, presenta una vía de drenaje venoso directo hacia la circulación pulmonar a través de las venas hemorroidales inferiores. El resultado es una mayor tendencia a las recaídas locales y a las metástasis pulmonares, requiriendo estrategias terapéuticas más complejas que en el cáncer de colon, con menor supervivencia por estadios en tumores localmente avanzados (II, III).

El seguimiento de los pacientes con CCR intervenido quirúrgicamente tiene dos objetivos principales: diagnosticar un segundo primario (constituyen una población de alto riesgo), e incrementar la posibilidad de identificar recurrencias locorregionales o enfermedad a distancia que pueda ser potencialmente curativa mediante cirugía. Ante la detección de una recidiva irreseccable asintomática es general la tendencia a iniciar tratamiento sistémico pero no está claro el impacto de su administración precoz frente a su administración diferida.

SEGUIMIENTO DEL CCR

En el seguimiento del CCR operado con intención curativa hay dos cuestiones fundamentales. La primera es conocer si una detección precoz de las recurrencias mejora la supervivencia, y la segunda, definir cuáles son las pruebas diagnósticas más apropiadas y su frecuencia de realización más lógica.

DetECCIÓN DE RECURRENCIA Y SUPERVIVENCIA

En la literatura encontramos cinco estudios aleatorizados que comparan un seguimiento intensivo frente a programas de seguimiento menos intensivos que han fracasado a la hora de mostrar un incremento de supervivencia³. No obstante, el diseño metodológico de los mismos era muy deficiente y las conclusiones difíciles de extrapolar a la situación actual, con mejores procedimientos de rescate quirúrgico. Por el contrario, otros tres metaanálisis apoyan el seguimiento intensivo. Jeffrey y cols. revisaron cinco estudios aleatorizados en los que se observó un beneficio en supervivencia global a los 5 años con un seguimiento intensivo (OR: 0,67; IC 95%: 0,53-0,84). Renehan y cols. concluyeron en un metaanálisis simultáneo que un seguimiento intensivo está relacionado tanto con una reducción en la mortalidad (razón de riesgos 0,81; IC 95%: de 0,70 a 0,94; $p=0,007$) como con una detección precoz de las recurrencias (8,5 meses, con un IC: 7,6 a 9,4 meses; $p=0,011$)⁴. Posteriormente, en una revisión de seis estudios aleatorizados y dos metaanálisis se observó que a pesar de que la tasa de recurrencia es similar en ambos grupos, las recurrencias asintomáticas y las reintervenciones de estas recurrencias son más frecuentes en los pacientes con un seguimiento más estricto⁵. El incremento de la supervivencia se debe a un diagnóstico precoz de las mismas, en un estadio asintomático que permite una resección curativa.

Parte de este incremento en la supervivencia (tasas superiores al 40% a los 5 años en metástasis hepáticas y del 35-45% en pulmonares) se

debe a la mejoría de las técnicas quirúrgicas, que han aumentado notablemente el número de pacientes con metástasis sometidos a una intervención curativa.

Pruebas diagnósticas

Una vez establecido que el seguimiento intensivo favorece la detección de metástasis resecables debe definirse la estandarización de los programas de seguimiento, las técnicas de elección y su frecuencia más apropiada.

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La mayor parte de las recurrencias son sintomáticas, por lo que la exploración física periódica no parece tener un papel importante en el seguimiento de los pacientes. Los estudios publicados en la literatura no han demostrado un beneficio de estas exploraciones para detectar enfermedad recurrente, debida fundamentalmente a que los síntomas ocurren entre las visitas médicas y los pacientes acuden al hospital en el momento en que aparecen. Además, ni las metástasis pulmonares ni las hepáticas suelen ser sintomáticas en el momento precoz de su aparición. No obstante, las visitas periódicas permiten mantener una buena relación médico-paciente y solicitar las pruebas diagnósticas pertinentes, por lo que tanto las guías actuales de la ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) actuales⁶ como las de la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*)⁷ recomiendan visitas periódicas cada 3-6 meses durante los tres primeros años (tabla 1).

PRUEBAS DE LABORATORIO

Antígeno carcinoembrionario

Es una glicoproteína oncofetal que está elevada en el suero de algunos pacientes diagnosticados de cáncer. El 90% de los tumores de origen

colorrectal la produce, siendo un marcador indirecto de carga tumoral. Debido a que tanto su sensibilidad como especificidad son muy bajas, más aún en los estadios precoces de la enfermedad, no suele ser útil como cribado para detectar tumores asintomáticos. En poblaciones con baja prevalencia de la enfermedad son frecuentes los falsos positivos y negativos. Por el contrario, si el paciente presenta ya enfermedad activa conocida, los niveles de CEA suelen correlacionarse con la cantidad de células tumorales y tienen valor pronóstico⁹. Un CEA prequirúrgico elevado es un marcador de mal pronóstico y se correlaciona con la supervivencia global después de la cirugía. La persistencia del CEA elevado tras la misma suele ser indicativo de una resección inadecuada y de enfermedad sistémica oculta, aunque valores de CEA normales no excluyen enfermedad recurrente (30-40% de células tumorales no producen CEA). Durante el seguimiento del CCR, su monitorización es un método más efectivo que la evaluación clínica (sensibilidad 58-89%, mayor en metástasis hepáticas que en pulmonares o en recurrencia locorregional). Los niveles de CEA tras la cirugía de rescate, además, predicen la supervivencia de pacientes sometidos a metastasectomía.

La frecuencia de su determinación no está clara. Las guías ASCO recomiendan su monitorización cada tres meses al menos durante los tres años tras iniciar tratamiento. Las guías de la NCCN sugieren su monitorización cada tres-seis meses durante los primeros 2 años y luego cada 6 meses durante un total de 5 años.

Un CEA elevado es un marcador indirecto de enfermedad recurrente, por lo que se debe iniciar una búsqueda de su localización. En esta situación es obligatorio realizar una colonoscopia y una TAC tóraco-abdomino-pélvica. Pero, ¿cuál es el paso a seguir cuando estas pruebas son negativas? Un estudio aleatorizado comparó la realización de una PET frente a la determinación del CEA mediante inmunoescintigrafía⁹. A los pacientes que presentaban elevación del CEA sin enfermedad visible en la TAC, colonoscopia ni en la ecografía abdominal se les realizó una PET y un CEA-scan. Aquellos que no presentaban enfermedad abdominal eran sometidos a una laparotomía de estadificación. Se demostró que la realización de una PET era claramente superior a la determinación del CEA para detectar la recurrencia y además

permitía seleccionar a los pacientes que podían beneficiarse de una cirugía curativa.

Pruebas de función hepática

La evidencia científica actual no apoya la realización de pruebas de función hepática en el seguimiento, puesto que carecen de la sensibilidad adecuada.

Hemograma

No existe evidencia de que la fórmula sanguínea pueda predecir la recurrencia del CCR, por lo que su determinación tampoco está recomendada.

Sangre oculta en heces

La determinación de sangre oculta en heces es claramente inferior a la colonoscopia para detectar recurrencias en la anastomosis, nuevos pólipos o tumores metacronos, careciendo de la sensibilidad y especificidad apropiadas. Debido a su ausencia de capacidad para aumentar la supervivencia de estos pacientes, su determinación no está recomendada en ninguna de las guías actuales.

TÉCNICAS DE IMAGEN

Radiografía de tórax y TAC

La capacidad de la radiografía de tórax para detectar recurrencias pulmonares es muy limitada. Las guías ASCO recomiendan un seguimiento anual con una TAC torácica durante al menos tres años, debido a la mayor sensibilidad de esta prueba⁶. Las recomendaciones de las guías de la NCCN incluyen una TAC anual del tórax, abdomen y pelvis durante los tres primeros años en los pacientes que presentan un alto riesgo de recurrencia (aquellos con invasión linfática o venosa o tumores pobremente diferenciados)⁷. Estudios europeos han demostrado que la realización de TAC postquirúrgicas de forma rutinaria en el seguimiento de los pacientes ayuda a la detección de metástasis hepáticas reseables. Hay menos evidencia en el seguimiento torácico que en el hepático, puesto que ninguno de los metaanálisis incluía lesiones toráci-

cas. No obstante, los pacientes con recaídas pulmonares visualizadas en la TAC suelen presentar niveles normales de CEA y están asintomáticos, por lo que las lesiones suelen ser indetectables de otra manera. La TAC abdominal detecta de forma global un mayor número de recurrencias, aunque la mayor proporción de recurrencias reseables se objetivan en las pruebas de imagen torácicas.

PET

Esta técnica es útil para detectar recurrencias tempranas y segundos primarios, pero la tasa de falsos positivos y negativos es elevada, y su papel para incrementar la supervivencia, incierta. Datos de un estudio aleatorizado sugieren que la PET puede ser eficaz para detectar precozmente un mayor número de recaídas reseables, pero esta posible indicación debe ser adecuadamente confirmada¹⁰.

COLONOSCOPIA

Dado que los tumores primarios síncronos aparecen en un 10% de los pacientes, es preceptivo explorar la totalidad del colon; cuando se trata de tumores estenosantes que impiden el paso del endoscopio se recomienda completar el estudio con un enema opaco o colonografía; si ésta no se lleva a cabo debería realizarse una colonoscopia completa siempre antes de los seis meses tras la cirugía.

En el seguimiento las colonoscopias de seguimiento tienen tres objetivos fundamentales: detectar CCR metacronos (suelen desarrollarse entre el 1,5 y el 3% de los pacientes en los 5 primeros años postcirugía, cerca de la mitad a los 24 meses de la resección inicial) y recurrencias en la anastomosis (5-10% de los pacientes, y el 80% se detectan a los 2,5 años de la resección del primario), siendo éstas mucho más frecuentes en los tumores de origen rectal que en los colónicos. La frecuencia del seguimiento con colonoscopias también ha sido objeto de debate. Un estudio concluyó que la realización de una colonoscopia anual no mejora la supervivencia global de estos pacientes, recomendando únicamente la realización de una colonoscopia a los cinco años¹¹.

Tabla 1. Recomendaciones de la ASCO y la NCCN para el seguimiento del cáncer colorrectal

Guías de la American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
Anamnesis y exploración física	
Cada 3-6 meses durante los 3 primeros años, cada 6 meses durante los años 4 y 5 y después anualmente	Cada 3-6 meses durante los 2 primeros años, después cada 6 meses durante un total de 5 años
CEA	
Cada 3 meses en estadios II y III si pueden ser candidatos a recibir tratamiento con QT sistémica. 5-FU induce falsos positivos, determinar CEA tras finalizar la adyuvancia	Cada 3-6 meses durante los 2 primeros años, luego cada 6 meses durante un total de 5 años si el estadio es T2 o superior, en potenciales candidatos a resección de metástasis
Hemograma y test de función hepática	
No recomendado	No recomendado
Test de sangre oculta en heces	
No recomendado	No recomendado
Radiografía de tórax	
No recomendado	No recomendado
TAC de tórax y abdomen	
Pacientes de alto riesgo (estadio III o II con factores de riesgo) deberían realizarse un TAC del abdomen y tórax anual durante 3 años si son candidatos a cirugía con intención curativa	Plantear un TAC anual de tórax, abdomen y pelvis durante 3 años en pacientes con alto riesgo de recurrencia (invasión linfática, venosa o pobremente diferenciados)
TAC pelvis	
Anual en tumores de recto	
Colonoscopia	
Siempre colonoscopia completa perioperatoria. Si no fue posible por obstrucción inicial, realizarla antes de los 6 meses tras la cirugía, la siguiente a los 3 años, y después, si es normal, cada 5 años	Al año de la cirugía; si hallazgos, repetir al año. Si es normal, repetir a los 3 años y luego cada 5 años. Si no hay colonoscopia prequirúrgica, repetirla a los 3-6 meses de la cirugía
Proctosigmoidoscopia	
En tumores de recto que no han recibido radioterapia pélvica, cada 6 meses desde la cirugía	Cada 6 meses durante 5 años

No obstante, las guías ASCO recomiendan la realización de una colonoscopia completa perioperatoria en todos los casos, antes de los 6 meses tras la cirugía en tumores estenosantes en los que no se pudo realizar una colonoscopia de inicio. En las guías NCCN se recomienda además realizar una nueva exploración al cabo del año para detectar recidivas en la anastomosis y metacronas, relativamente frecuentes en los dos primeros años tras la resección. Las colonoscopias sucesivas deberán realizarse a los tres años siguientes, y si son normales, cada 5 años.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA

La cirugía es el único tratamiento curativo del cáncer colorrectal localizado. Además ofrece paliación sintomática en tumores diseminados con riesgo de sangrado u obstrucción. La vía laparoscópica resulta en una menor morbilidad en los tumores no obstructivos ni perforados. La colectomía debe incluir al menos 12 ganglios linfáticos para una adecuada estadificación de la enfermedad.

En el cáncer de colon, la cirugía debe ser la primera maniobra terapéutica, y en función de la localización y extensión tumoral son aceptables distintos tipos de colectomías: hemicolectomía, transectomía, sigmoidectomía y colectomía subtotal o total. El tratamiento del cáncer invasivo en los pólipos debe ser individualizado. La polipectomía endoscópica es la opción de elección, frente a la resección radical, en ausencia de tumores pobremente diferenciados, con invasión linfovascular, bordes afectos o dudosos en el tallo, afectación de la muscular propia (lesiones T2) o lesiones planas. Como se ha mencionado debe explorarse la totalidad del colon, con colonoscopia o procedimiento de imagen hasta ciego, por la existencia de un 10% de tumores sincrónicos. Esta investigación debería anteceder a la resección radical para evitar cirugías en dos tiempos.

Una vez realizada la intervención y establecido el estadio TNM debe valorarse si está indicado tratamiento postquirúrgico con quimioterapia,

denominado “adyuvante”. La radioterapia sobre el lecho del tumor primario no encuentra indicación en el cáncer de colon, a diferencia de en el cáncer de recto. Únicamente debe valorarse en tumores perforados o muy locamente avanzados.

El objetivo de la quimioterapia adyuvante es erradicar la enfermedad micrometastásica tras el tratamiento quirúrgico potencialmente curativo. El beneficio mayor lo consigue en los estadios III (afectación nodal) y consiste en una disminución del 30% en el riesgo de recidiva de la enfermedad, y del 22 al 32% en la mortalidad^{12, 13}. Con estos datos, el tratamiento adyuvante se recomienda sistemáticamente en los estadios III.

Cuando no existe contraindicación para oxaliplatino (enfermos frágiles o con neuropatía periférica), se recomienda administrar seis meses de tratamiento quimioterápico con 5-fluorouracilo (5-FU), leucovorín (LV) y oxaliplatino (FOLFOX)¹³. Cuando existe contraindicación para el mismo puede administrarse 5-FU-LV, en infusión intravenosa, según los esquemas de la Clínica Mayo o Roswell Park. Alternativas más convenientes y con perfiles favorables de toxicidad son las fluoropirimidinas orales capecitabina o UFT, profármacos orales de 5-FU.

Sin embargo, el impacto de la quimioterapia en los estadios II es controvertido. Suele recomendarse en los casos con criterios de alto riesgo de recaída, pero es una cuestión que particularmente debe ser discutida con el paciente. Los criterios clínicos de riesgo incluyen los casos con menos de 12 ganglios en el espécimen quirúrgico, lesiones T4, formas de presentación con obstrucción o perforación y tumores pobremente diferenciados (incluyendo tumores mucinosos y con células en anillo de sello) o con invasión vascular o linfática. Hasta la fecha no existen factores moleculares que hayan demostrado clara utilidad en la selección de enfermos que deben recibir tratamiento adyuvante. Las opciones terapéuticas son las mismas pero existe mayor controversia en la incorporación de oxaliplatino, pues no existe demostración fehaciente de su beneficio en este contexto y sí es conocido el riesgo de potencial toxicidad a largo plazo en forma de neuropatía periférica. Una herramienta clínica interesante para la toma de decisiones es la apli-

cación en línea de libre acceso Adjuvant! Online, que asiste en la estimación del riesgo de recaída y magnitud de beneficio esperable con el tratamiento adyuvante¹⁴. En pacientes ancianos con cáncer de colon en estadios III y II de alto riesgo, con buen estado general, el beneficio esperado de la quimioterapia y las pautas recomendadas son las mismas que para la población más joven.

En el caso del cáncer de recto, la estrategia terapéutica adquiere matices diferenciales. La localización tumoral exige abordajes quirúrgicos diferentes, con mayor riesgo de recidiva local. En muchos de los tumores de tercio rectal bajo (últimos 5-6 cm) es necesario con frecuencia realizar una amputación abdominoperineal, con la subsiguiente colostomía permanente. En el resto de los casos, la técnica de elección es la resección anterior baja. En este sentido se han producido mejoras muy importantes en los resultados en las dos últimas décadas. La principal ha sido el desarrollo de la técnica de excisión total del mesorrecto (ETM). Gracias a la misma se consigue un margen de resección circunferencial libre de enfermedad, que es el principal factor pronóstico de la enfermedad localizada. Así, la tasa de recaídas locales ha disminuido desde cerca de un 50 hasta un 13% aproximadamente. No obstante, es una técnica compleja que requiere de un entrenamiento específico en centros con suficiente casuística, con resultados subóptimos cuando el plano de disección no es el adecuado. La calidad de la ETM puede y debe auditarse a nivel de la pieza de resección por el patólogo, verificando la preservación del plano mesorrectal¹⁵. Otro paso importante en el tratamiento del CR en estadios II y III fue la demostración de que el tratamiento complementario postquirúrgico con radioterapia disminuye la tasa de recaídas locales, y cuando se añade quimioterapia adyuvante con 5-FU-LV, aumenta también la supervivencia. Finalmente, en la última década se ha producido un cambio en la integración temporal de los abordajes terapéuticos. La radioterapia preoperatoria, en adición a la ETM, disminuye aún más las recidivas locales, hasta tasas inferiores al 5%. El tratamiento combinado con quimiorradioterapia preoperatoria es el tratamiento estándar para la mayoría de los casos en la actualidad. En comparación con su administración postoperatoria consigue aumentar la regresión tumoral en la pieza quirúrgica, disminuir la tasa de recaídas locales y mejorar la tolerancia a la quimiorradioterapia¹⁶. No obstan-

te, no ha demostrado mejorar la supervivencia global ni disminuir el número de amputaciones anales. La quimioterapia se administra basada en 5-FU en infusión continua –o fluoropirimidinas orales– durante la radioterapia. La radioterapia puede administrarse en ciclo corto de 25 Gy en 5 días, sin quimioterapia, o de modo más habitual en nuestro medio, a una dosis total de 50,4 Gy, junto con quimioterapia, por espacio de un mes aproximadamente. El periodo óptimo para la intervención será entre cuatro a ocho semanas después de haber finalizado la radioterapia. Finalmente, se recomienda completar la quimioterapia adyuvante tras la cirugía.

Consideración aparte se hace de tumores iniciales (T1-T2/N0) o muy próximos al margen anal, o en pacientes no candidatos a cirugías radicales que pueden requerir de estrategias menos convencionales que escapan al propósito de esta revisión. En cualquier caso, es particularmente relevante en el caso del CR el trabajo en equipos multidisciplinares donde colaboren estrechamente cirujanos, oncólogos médicos y radioterapeutas, radiólogos y patólogos.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DISEMINADA

Como ya se ha señalado, cerca de la mitad de los pacientes con CCR llegarán a presentar metástasis. En esta situación, la supervivencia media con tratamiento exclusivamente de soporte se sitúa en torno a seis meses de vida, y con tratamiento sistémico alrededor de los dos años. Es bien conocido, a través de las series históricas, que con quimioterapia exclusiva la supervivencia de los enfermos con metástasis hepáticas se aproxima a 0% al cabo de cinco años. El desarrollo de metástasis sincronas, en oposición a metacronas, parece asociarse a una mayor diseminación y agresividad. Sin embargo, la curación se ha demostrado posible en pacientes seleccionados en los que se ha practicado resección de las metástasis hepáticas en toda su extensión, habiendo de ser ésta el objetivo del tratamiento, con tasas de supervivencia a 5 años superiores al 50% en algunas series retrospectivas recientes. Así, el primer punto que se debe establecer ante un paciente con enfermedad

metastásica es la localización y número de las lesiones. En el caso de enfermedad confinada al hígado debe determinarse en qué situación terapéutica se encuentra: a) inicialmente resecable; b) enfermedad potencialmente resecable si disminuye suficientemente tras el tratamiento sistémico, y c) definitivamente irresecable (principalmente por enfermedad extrahepática, por localización de las lesiones o por estado funcional del paciente). En los dos últimos escenarios, el tratamiento inicial es, necesariamente, el sistémico. Y en el último caso, la intención de este tratamiento debe ser exclusivamente paliativa, conjugando alcanzar la máxima supervivencia y evitar toxicidades inapropiadas.

Tratamiento sistémico con quimioterapia

La mayoría de los enfermos no son inicialmente candidatos a la resección de la enfermedad metastásica, y el tratamiento de elección es el sistémico. En la actualidad existen seis agentes terapéuticos que han demostrado actividad clínica. Tres son quimioterápicos: el 5-fluorouracilo (5-FU) (o sus profármacos capecitabina y UFT), oxaliplatino e irinotecán. Los otros tres son fármacos "biológicos", anticuerpos monoclonales que actúan por una vía diferente a la interferencia con la replicación del ADN, y que también han mostrado eficacia clínica en estudios aleatorizados: bevacizumab inhibiendo la actividad del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y cetuximab y panitumumab inhibiendo la actividad del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Actualmente se considera que el mejor tratamiento, en términos de maximizar supervivencia y mantener calidad de vida, debe ser diseñado de forma individualizada, atendiendo a varias premisas. La primera es que el paciente reciba los tres agentes quimioterápicos a lo largo de la evolución de la enfermedad¹⁷. La segunda es que periodos de tratamiento de baja intensidad, a modo de "mantenimiento" tras alcanzar la máxima respuesta –o toxicidad inaceptable si ésta aparece antes– permiten evitar toxicidad sin comprometer la eficacia global. Otra es que los quimioterápicos pueden ser eficaces reintroducidos secuencialmente, ya sea tras el mantenimiento o tras periodos prolongados libres de uso del fármaco. Finalmente, la elección de la

terapia inicial debe realizarse considerando la probabilidad de eventuales resecciones de la enfermedad metastásica.

De forma general existe el consenso de iniciar el tratamiento quimioterápico con dos agentes quimioterápicos, frente a la monoterapia, ya que la poliquimioterapia aumenta las probabilidades de respuesta –y, por tanto, de cirugías de rescate– y también de que al final se reciban los tres agentes quimioterápicos. Estos dobletes utilizan como fármaco central el 5-FU (esquemas tipo FOLFOX cuando se combina con oxaliplatino, o FOLFIRI cuando es con irinotecán) o la capecitabina (esquemas tipo XELOX o XELIRI). Ambos esquemas, FOLFOX y FOLFIRI, parecen ofrecer similar eficacia en primera línea de tratamiento¹⁸. El 5-FU se utiliza principalmente en esquemas de infusión continua, frente a los más clásicos de administración en *bolus*, pues aumenta la tasa de respuestas con un perfil más favorable de toxicidad¹⁹. Más controvertido es el uso de tripletes quimioterápicos, con los que aumenta más la tasa de respuestas a expensas de una mayor toxicidad.

La elección de un esquema u otro se basa principalmente en los perfiles de toxicidad. Oxaliplatino produce de forma característica, además de mielosupresión, una neuropatía periférica dosis acumulativa. Irinotecán induce diarrea además de mielosupresión. Los esquemas de combinación con fluoropirimidinas orales, en comparación con 5-FU en infusión continua, suelen asociar más diarrea y menos neutropenias. Con capecitabina, además, es más común la aparición de un síndrome palmo-plantar. Otro criterio a considerar, particularmente en pacientes con enfermedad hepática potencialmente reseccionable, es la toxicidad hepática. Los tres agentes quimioterápicos la inducen, pero de forma diferente. Oxaliplatino se asocia a daño sinusoidal hepático e irinotecán más a esteatohepatitis, siendo esta última toxicidad la que más se ha relacionado con complicaciones tras la cirugía hepática²⁰.

Desde el punto de vista farmacocinético y farmacodinámico, es interesante destacar algunos aspectos específicos de cada fármaco. La expresión de la enzima DPD y el estatus genotípico de la UGT1A1*28 se asocian a la probabilidad de toxicidades excesivas por 5-FU e irinotecán, respectivamente; por otra parte, en los pacientes que reciben capecitabina debe monitori-

zarse el aclaramiento de creatinina, pues obliga a ajustar la dosis cuando se encuentra disminuido. La actividad de la quimioterapia se ha relacionado con factores moleculares como la expresión de TS, ERCC1, TP, DPD, topoisomerasa I, etc., pero no se ha validado utilidad clínica de emplear estos marcadores.

AGENTES BIOLÓGICOS

La adición de bevacizumab (BV) a la quimioterapia ha demostrado mejorar el pronóstico de los enfermos cuando se asocia a 5-FU/LV en monoterapia, a esquemas con irinotecán o a esquemas con oxaliplatino²¹. Su combinación con el esquema IFL, basado en irinotecán y 5-FU en bolo, en el estudio fase III pivotal demostró un importante y significativo aumento de la supervivencia (20,3 meses *versus* 15,6 meses)²². El beneficio de añadir bevacizumab se extiende a la segunda línea de quimioterapia²³ y se ha sugerido la utilidad de mantener el tratamiento antiangiogénico más allá de la progresión. BV asocia escasa toxicidad, principalmente hipertensión y en casos infrecuentes a accidentes tromboembólicos. Además, la cirugía intercurrente durante su uso podría aumentar levemente las complicaciones quirúrgicas. Este posible riesgo parece inexistente cuando, de acuerdo a la práctica clínica habitual, el fármaco se interrumpe cuatro a ocho semanas antes de la cirugía. Estudios observacionales sobre cerca de 4.000 enfermos apoyan la seguridad general de BV.

El empleo de anticuerpos monoclonales frente a EGFR también ha demostrado eficacia clínica, si bien su utilidad se limita a enfermos con tumores exentos de mutaciones en K-ras²⁴. La expresión intacta de este gen es imprescindible –aunque no suficiente– para que la vía EGFR envíe señales proliferativas. Es por ello que carece de sentido bloquear el receptor cuando a un nivel inferior al mismo la vía se encuentra constitucionalmente activa. Panitumumab, anticuerpo monoclonal completamente humanizado frente a EGFR, ha demostrado mejorar la supervivencia, frente al mejor tratamiento de soporte²⁵. Cetuximab, anticuerpo quimérico frente a la misma diana, ha sido más extensamente estudiado. Estudios aleatorizados han demostrado

que su empleo combinado con quimioterapia revierte la resistencia a irinotecán en segunda línea²⁶ y que aumenta ostensiblemente la tasa de respuestas, y discretamente la supervivencia libre de progresión, en primera línea de tratamiento, tanto en asociación a oxaliplatino²⁷ como a irinotecán²⁸. La triple asociación de quimioterapia con BV e inhibidores de EGFR ha mostrado efectos antagónicos en dos estudios fase III.

La toxicidad cutánea es el efecto secundario más prominente con los agentes anti-EGFR y su intensidad se ha relacionado con una mejor respuesta al tratamiento. Por otra parte, la infusión de cetuximab y panitumumab se ha asociado a reacciones severas de tipo anafiláctico, con una frecuencia del 3 y 1%, respectivamente

Cirugía de las metástasis hepáticas

Históricamente, la resección hepática ha sido una opción para sólo un 10-25% de los enfermos, pero actualmente más del doble pudieran beneficiarse gracias a los progresos en las técnicas de imagen, selección de enfermos y avances en el tratamiento quirúrgico y sistémico. Es crítica la selección de enfermos. Frente a criterios históricos de irreseccabilidad como número de metástasis mayor de cuatro o enfermedad bilobar, hoy se sabe que el aspecto más importante es la probabilidad de conseguir unos márgenes quirúrgicos macroscópicos y microscópicos libres de enfermedad (R0), asegurando una suficiente reserva funcional hepática²⁹. Siendo la cirugía el procedimiento más contrastado, otras técnicas ablativas pueden contemplarse cuando es factible la ablación de toda la enfermedad. Además, la embolización portal preoperatoria, y la cirugía secuencial de la enfermedad bilobar son otras estrategias que pueden permitir afrontar resecciones de metástasis en pacientes con potencial compromiso de la reserva hepática. El tratamiento quimioterápico de las metástasis hepáticas previo a la intervención (tratamiento de conversión) permite rescatar quirúrgicamente a un número significativo de enfermos inicialmente irreseccables, consiguiendo curaciones a largo plazo en una cuarta parte de los mismos. Además, el empleo de quimioterapia previa y poste-

rior a la intervención (perioperatoria) parece aumentar la supervivencia libre de progresión en enfermos con metástasis hepáticas inicialmente resecables³⁰; en este caso más específicamente, se habla de tratamiento neoadyuvante. El empleo de agentes biológicos añadido a la quimioterapia podría aumentar la tasa de cirugías hepáticas sin aumentos significativos de la morbimortalidad postoperatoria. En lo que se refiere a la cirugía paliativa del tumor primario, cuando existe enfermedad diseminada, hoy se considera que sólo es beneficioso ante tumores que obstruyen o sangran. Más controvertida es su integración en el tiempo con cirugías hepáticas, cuando es posible la resección tanto del tumor primario como de las metástasis hepáticas. En tumores estenosantes existe la opción paliativa no quirúrgica de colocar prótesis autoexpandibles con control endoscópico o radiográfico. Si bien se han descrito complicaciones graves, habitualmente son efectivas en la resolución temporal del problema. Las complicaciones más frecuentes son la migración (11%), perforación (4,5%) y la reobstrucción (12%). Finalmente, debe destacarse que la cirugía de la enfermedad pulmonar limitada, en enfermos seleccionados, también parece ofrecer potencial curativo.

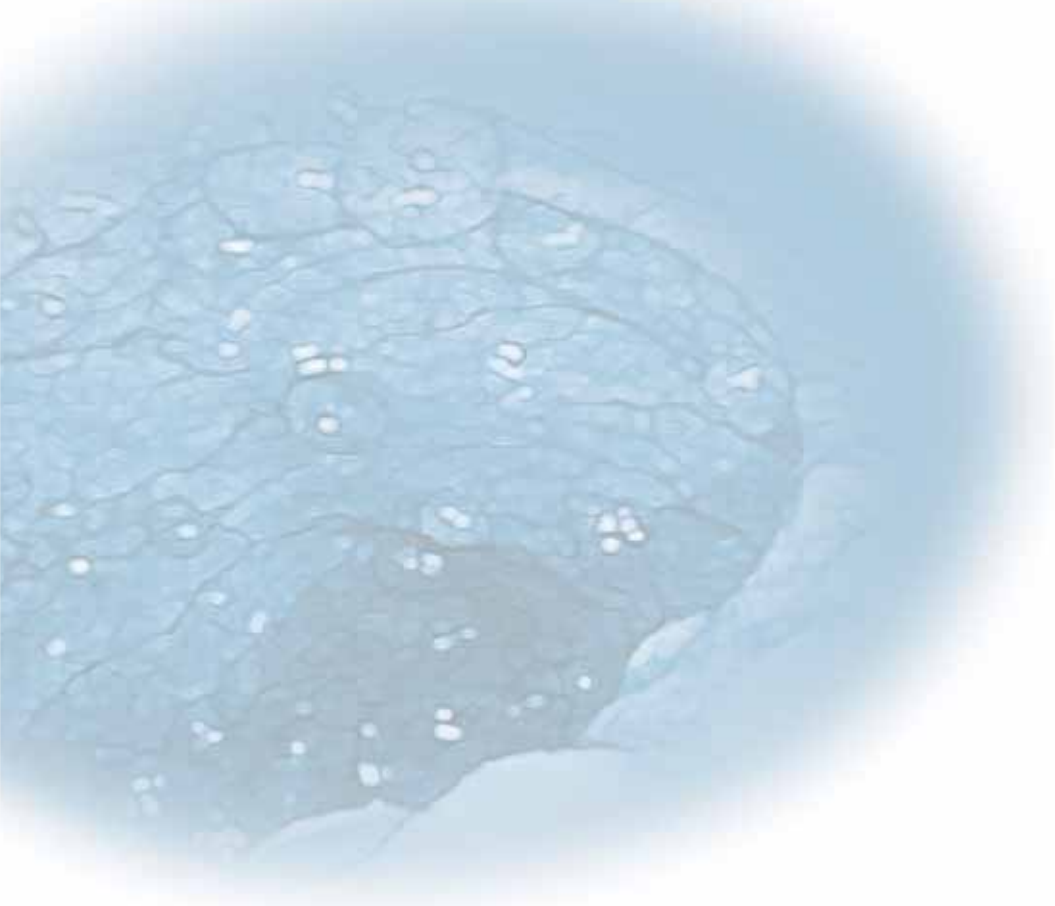
BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto de la Salud Carlos III. La situación del Cáncer en España, 2005. En: <http://www.isciii.es>.
2. O'Connell JB, Maggard MA and Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer Sixth Edition Staging. *J Natl Cancer Inst* 2004 Oct 6;96(19):1420-5.
3. Burt RW. Colon Cancer screening. *Gastroenterology* 2008;19(3)837-53.
4. Renehan AG, Egger M, Saunders MP and O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2002 Apr 6;324(7341):813.
5. Figueredo A, Rumble RB and Maroun J. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003 Oct 6;3(1):26.
6. Desch CE, Benson AB, Somerfield MR, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2005 Nov; 20:23(33).
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. En: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp.
8. Arnaud JP, Koehl C et Adloff M. CEA in diagnosis and prognosis of colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1980 Apr;23(3):141-4.

9. Libutti SK, Alexander HR Jr, Choyke P, Bartlett DL, Bacharach SL, Whatley M et al. A prospective study of 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose/positron emission tomography scan, 99mTc-labeled arcitumomab (CEA-scan), and blind second-look laparotomy for detecting colon cancer recurrence in patients with increasing carcinoembryonic antigen levels. *Ann Surg Oncol* 2001 Dec; 8(10):779-86.
10. Sobhani I, Tiret E, Lebtahi R, Aparicio T, Itti E, Montravers et al. Early detection of recurrence by 18FDG-PET in the follow-up of patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 2008 Mar 11;98(5):875-80. Epub 2008 Feb 26.
11. Schoemaker D, Black R, Giles L and Tooly J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology*. 1998 Jan; 114(1):7-14.
12. Wolmark, N, Rockette, H, Fisher, B, Wickerham DL, Redmond C, Fisher ER et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993;11:1879.
13. Andre 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;350:2343.
14. Adjuvant! Online. Decision making tools for health care professionals. En: <https://www.adjuvantonline.com/index.jsp>.
15. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomized clinical trial. *Lancet* 2009 Mar 7;373(9666):821-8.
16. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 21;351(17):1731-40.
17. 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* 2005 Dec 20;23(36): 9441-2.
18. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004 Jan 15;22(2):229-37.
19. [No authors listed.] Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. Meta-analysis Group In Cancer. *J Clin Oncol* 1998 Jan;16(1):301-8.
20. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006 May 1;24(13):2065-72.
21. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008 Apr 20;26(12): 2013-9.

22. 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 Jun 3;350(23): 2335-42.
23. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR et al. Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin(FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007 Apr 20;25(12):1539-44.
24. Amado RG, Wolf M, Peeters M, van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008 Apr 1;26(10):1626-34.
25. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007 May 1;25(13):1658-64.
26. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jul 22;351(4):337-45.
27. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009 Feb 10;27(5):663-71.
28. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1408-17l.
29. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006 Oct;13(10):1261-8.
30. 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2008 Mar 22;371(9617):1007-16.

GuíaGuíaGuíaGuía



Actividad acreditada en base a la encomienda de gestión concedida por los Ministerios de Sanidad y Política Social y Ministerio de Educación al Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos con **2,4 CRÉDITOS**, equivalentes a 15 horas lectivas.



SAP09007



CRÉDITOS RECONOCIDOS
POR EL "EUROPEAN
ACCREDITATION COUNCIL
FOR CME" DE LA UEMS

