

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 resecables 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 resecables, 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 reseccable, 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):1408-17.
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.