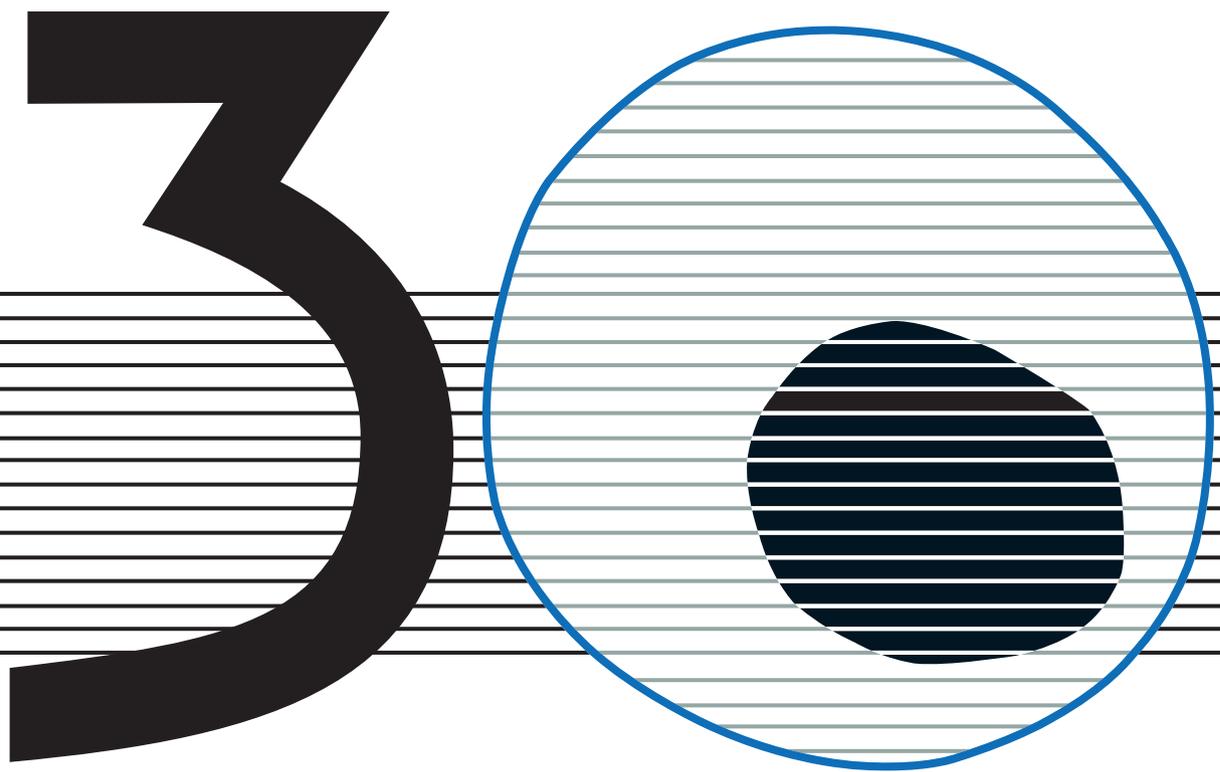


revisiones en

CÁNCER

CÁNCER COLORRECTAL III

VOL. 31. NÚM. 4, 2017



A Ñ O S

revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 31

NÚM. 4

Tratamiento neoadyuvante del cáncer de recto F. Losa, M. Martínez-Villacampa	143
Tratamiento médico del cáncer colorrectal metastásico a partir de la 3ª línea R. Vera, E. Mata, Á. Fernández-Lascoiti, L. Teijeira, I. Hernández	149
Tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de origen colorrectal F. Castillo Suescun, R. Fernández Santiago, E. García Somacarrera, J. C. Rodríguez Sanjuán	157
Tratamiento médico para el manejo integral de las metástasis hepáticas en cáncer colorrectal I. Gallego Gallego, G. García González, L. Ortega Morán, G. Torres Pérez-Solero, P. García Alfonso, A. J. Muñoz	166
Nuevas líneas de investigación en cáncer colorrectal E. Martínez de Castro, R. Jimeno Maté, C. López López, F. Rivera Herrero	174

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 31

No. 4

Neoadjuvant treatment in rectal cancer F. Losa, M. Martínez-Villacampa	143
Treatment options for metastatic colorectal cancer beyond the third line R. Vera, E. Mata, Á. Fernández-Lascoiti, L. Teijeira, I. Hernández	149
Surgical treatment of liver metastases of colorectal origin F. Castillo Suescun, R. Fernández Santiago, E. García Somacarrera, J. C. Rodríguez Sanjuán	157
Systemic treatment of liver metastases from colorectal cancer I. Gallego Gallego, G. García González, L. Ortega Morán, G. Torres Pérez-Solero, P. García Alfonso, A. J. Muñoz	166
New developments in colorectal cancer E. Martínez de Castro, R. Jimeno Maté, C. López López, F. Rivera Herrero	174

Tratamiento neoadyuvante del cáncer de recto

F. LOSA¹, M. MARTÍNEZ-VILLACAMPA²

¹Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia (ICO). L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona. Hospital Sant Joan Despí Moises Broggi. Sant Joan Despí, Barcelona. ²Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia (ICO). L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

RESUMEN

El manejo del cáncer de recto localmente avanzado es complejo, en parte debido a la necesidad de integración de múltiples modalidades de tratamiento como la cirugía, quimioterapia y radioterapia. En el momento actual, el tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia (QRT) está considerado como el estándar en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado.

El enfoque neoadyuvante ha permitido establecer como marcador de supervivencia surrogado el *down-staging* tumoral, cuya mayor expresión es la obtención de una remisión completa patológica (pCR) tras la cirugía. Otros beneficios como la preservación del órgano, menor probabilidad de desarrollo de recidiva local y mejor supervivencia libre de enfermedad también están ampliamente demostrados en la literatura.

Las metástasis a distancia, sin embargo, continúan representando un problema importante. De estas observaciones, está surgiendo un cambio en la estrategia terapéutica hacia plantear la administración de toda la QT sistémica de forma neoadyuvante para minimizar la enfermedad micro-metastásica. Las nuevas estrategias para intentar controlar la recidiva a distancia parecen prometedoras, y se seleccionan de manera más precisa a los pacientes candidatos a tratamiento sistémico desde antes de la QRT y/o la cirugía.

Finalmente, el *down-staging* y las pCR también serán motivo de investigación durante los próximos años, dado que pueden ser candidatos a un enfoque de "esperar y ver", evitando así la cirugía.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de recto. Tratamiento neoadyuvante.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal, con una incidencia estimada en España en el año 2015 de 41.400 casos, (1) representa la tercera causa de mortalidad por cáncer, después del cáncer de

ABSTRACT

The management of rectal cancer locally advanced is complex because of the need for integration of multiple forms of treatment such as surgery, chemotherapy and radiotherapy. At the present time neoadjuvant chemoradiation (CRT) therapy is considered the standard in the treatment of locally advanced rectal cancer.

The neoadjuvant approach has helped to establish as a survival surrogate marker the down-staging tumor, whose maximum expression is to obtain a remission full pathological. Other benefits such as the preservation of the body, less likelihood of developing local recurrence and better disease-free survival are also widely demonstrated in the literature.

On the other hand, distant metastases, however, remain a major problem. Of these observations, a change in approach emerges consisting of fully manage systemic chemotherapy neoadjuvant to surgery to minimize micro metastasis. New strategies to control the possibility of relapse distance seem promising, more accurately select patients eligible for systemic prior to surgery or CRT treatment.

Finally, down-staging and the pathological complete response will also be reason for research in the coming years, given that can be candidates, an approach of "wait and see", thus avoiding surgery.

KEY WORDS: Rectal Cancer. Neoadjuvant treatment.

pulmón en varones y cáncer de mama en las mujeres. Respecto al cáncer de recto, la incidencia estimada en España en 2015 en varones es de 8.956 y en mujeres de 4.750 (1).

El manejo del cáncer de recto localmente avanzado es complejo, debido fundamentalmente a la necesidad de

integrar las diferentes modalidades de tratamiento como la cirugía, radioterapia (RT) y quimioterapia (QT), que se requieren para plantear una estrategia terapéutica con intención curativa.

Hasta un 70% de los tumores de recto son diagnosticados en estadios avanzados T3-4 y/o N positivos, lo que implica buscar la mejor estrategia terapéutica para reducir tanto la recidiva local como la diseminación a distancia, utilizando la combinación de tratamientos como la cirugía, QT o RT.

A principios de las décadas de los 70 y 80, las tasas de recidiva dentro de la pelvis eran extremadamente altas, cerca de 50%, lo que condujo a numerosos estudios clínicos evaluando el papel de la RT postoperatoria y de la quimioterapia con 5-fluorouracilo (5FU) como tratamiento complementario a la cirugía, fundamentalmente en el cáncer de recto localmente avanzado (estadios II/III) (2,3).

Desde entonces, se han ido introduciendo mejoras en el control local de la enfermedad, tanto por parte de la cirugía con la introducción de la escisión total del mesorrecto (ETM), como con la realización de la QRT de forma neoadyuvante. El objetivo del tratamiento neoadyuvante se basa en la optimización de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) al tiempo que se obtiene un mejor control de la toxicidad de la RT y QT y minimizar la recidiva local (2).

Por otra parte, mientras que las tasas de recidiva local se han reducido hasta quedar en un 5-6% con el tratamiento trimodal (4), en ensayos clínicos recientes las tasas de recidiva a distancia en el cáncer de recto localmente avanzado siguen siendo elevadas, en torno al 25% (5). De hecho, las metástasis representan ahora la principal causa de muerte. Es por ello que los nuevos enfoques están evaluando el papel de la QT sistémica en el contexto neoadyuvante para controlar la posible enfermedad micrometastásica y, por lo tanto, reducir la tasa de recidiva a distancia (2,6-8).

ESTUDIO DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE RECTO

El diagnóstico del cáncer de recto se inicia con la exploración digital (tacto rectal), la colonoscopia con biopsia y la rectosigmoidoscopia rígida. La colonoscopia es necesaria en todos los pacientes para determinar la extensión y localización de la neoplasia respecto del margen anal y explorar posibles lesiones sincrónicas. En el caso de tumores estenosantes, se recomienda la realización de un TAC-enema o colonoscopia virtual. La rectosigmoidoscopia rígida nos da más información de la altura a la que está localizada la lesión y permite clasificar en recto bajo (de 0 a 5 cm del margen anal), recto medio (entre 5 y 10 cm) y recto alto (de 10 a 15 cm).

La enfermedad localmente avanzada, definida como estadios II/III, requiere la estadificación clínica inicial

con una resonancia magnética (MRI) pélvica y/o ecoendoscopia rectal para definir correctamente el alcance de la tumoración y la afectación ganglionar (3). Ambas exploraciones permiten discernir entre estadios precoces y avanzados, seleccionar los casos que precisaran tratamiento preoperatorio y planificar el tipo de cirugía que precisaran. La MRI es una exploración fundamental para el manejo prequirúrgico dado que permite una evaluación de la invasión de la fascia mesorrectal y determinar el margen radial positivo en el momento de la cirugía (8). La precisión de la MRI se evaluó en el ensayo Mercury, en que la MRI de alta resolución predecía con exactitud la posible afectación por el tumor del margen de resección quirúrgico (9).

Respecto al estudio de extensión a distancia está indicada la realización del TAC tóraco-abdominal (TA), dada la mayor afinidad del cáncer de recto a la diseminación a nivel pulmonar que el cáncer de colon. El uso del PET-TC está limitado a casos de discordancia, tras la realización del TAC TA con contraste o contraindicación severa al contraste del TAC (10).

La reestadificación postratamiento neoadyuvante tendría su indicación para modificar la planificación de la técnica quirúrgica establecida previo a la neoadyuvancia o en casos algunos obviar la cirugía, como en las situaciones seleccionados que se aplicará el *wait and see* o "esperar y ver". Existen estudios en marcha para analizar la efectividad de la MRI dinámica o MRI difusión y el PET-TC en la información de la respuesta a neoadyuvancia (11) y de los resultados a mayor seguimiento del *wait and see*.

En la práctica clínica, el cáncer de recto se puede dividir en cuatro grupos en función del grupo de riesgo, estadio TNM y las opciones terapéuticas (12) (Tabla I).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía del recto implica tener habilidad técnica para lograr una completa escisión del mesorrecto y así reducir el riesgo de enfermedad residual en la pelvis con baja morbilidad y lograr al máximo la preservación de la funcionalidad de los esfínteres. Todo ello hace que sea una cirugía de recomendación en centros de referencia con experiencia en la técnica quirúrgica.

La enfermedad en estadios precoces, definida como T1-2N0, generalmente se trata solamente con cirugía. En los últimos años, se intenta minimizar la morbimortalidad con técnicas quirúrgicas menos agresivas, como es la resección local o TEM. En los T1 tratados con local escisión que presenten factores de mal pronóstico como márgenes afectos, mayor invasión de submucosa o alto grado histológico, precisarán una mayor maniobra quirúrgica dado el riesgo a la recidiva local (14).

En el T2N0 existen datos de un estudio fase II no randomizado de neoadyuvancia con QRT con CAPOX

TABLA I
OPCIONES TERAPÉUTICAS EN FUNCIÓN DEL ESTADIAJE TUMORAL (ADAPTADA DE ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES. ANN ONCOL. 2013)

Grupo de riesgo	TN	Opciones terapéuticas
Muy precoz	cT1 N0	Excisión local (TEM). Si signos de mal pronóstico como (sm \geq 2, alto grado, V1), plantear resección (ETM) (o QRT)
Precoz	cT1-2; cT3a (b, si tercio medio o alto), FMR- no EMVI	Cirugía (ETM) sola. Si signos de mal pronóstico como (FMR +, N2) añadir QRT postoperatoria o QT, Si cCR, wait-and-see y conservación de órgano
Intermedio	cT2 tercio bajo, cT3 FMR- (salvo cT3a(b) y recto medio o alto, N1-2, EMVI+, cT4aN0	Preop RT (5 \times 5 Gy) o QRT seguido de ETM. (si QRT y cCR, wait-and-see en pacientes de alto riesgo para la cirugía)
Avanzado	cT3 FMR+, cT4a,b, ganglios lateral +	Preop. QRT seguido de cirugía (ETM ampliada según invasión en contigüidad) RT 5 \times 5 Gy y demora a la cirugía en ancianos o pacientes con comorbilidad que no puedan tolerar QRT

sm: Kikuchi (sm)-system if in a sessile adenoma (13); FMR: fascia mesorrectal; EMVI: invasión vascular extramural; cCR: respuesta completa clínica; TEM: microcirugía endoscopia transanal; ETM: escisión total del mesorrecto.

seguido de escisión local de tumores de recto bajo como alternativa a la cirugía de resección (15). Queda pendiente finalizar estudios fase III en marcha para explorar el papel de la indicación de neoadyuvancia con QRT seguido de una cirugía con TEM en este perfil de paciente. Ventajas de esta maniobra son la menor morbimortalidad y menor afectación de los esfínteres, pero en contra tiene la ausencia de estadiaje ganglionar patológico y la existencia de micrometástasis, que puede aumentar el riesgo de recidiva local (16,17).

TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Históricamente, los ensayos clínicos demostraron que la RT postoperatoria concomitante con quimioterapia con 5FU (utilizado como un radiosensibilizador) disminuía la tasa de recidiva local de forma significativa (18,19).

El German Rectal Cancer Trial randomizó 823 pacientes cT3-4N+ a recibir QRT pre o postoperatoriamente, y demostró que la tasa de recidiva local fue menor en el grupo de QRT preoperatoria (6% vs. 13%; $p = 0,006$). Este estudio definió el tratamiento neoadyuvante QRT como el estándar en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado vigente en la actualidad. La toxicidad fue inferior (27% vs. 40%; $p = 0,001$) y la calidad de vida fue mejor en el grupo que recibió QRT preoperatoria, mientras que la SLE y SG fueron similares en ambos grupos (20). Estos resultados se mantuvieron en un análisis realizado a 10 años de seguimiento (4).

El estudio NSABP R-03 también apoyó las ventajas de la QRT preoperatoria. Este ensayo demostró además una mejoría estadísticamente significativa de la SLE a 5 años ($p = 0,011$) y una tendencia hacia una mejor SG (21). Por último, un reciente *pooled analysis* publicado en *Lancet Oncology* sobre 3.105 pacientes demostró una disminución de las tasas de recidiva local por debajo del 6% en los pacientes que recibieron tratamiento con QRT neoadyuvante (8).

Respecto al tratamiento con RT existen dos opciones: ciclo corto 5 Gy/día, 5 días consecutivos; o ciclo largo 1,8-2 Gy/día hasta 45-50 Gy. El ciclo corto seguido de cirugía inmediata no se ha asociado a aumento de las respuestas patológicas, pero es una alternativa terapéutica para los pacientes frágiles con comorbilidad para recibir tratamiento con QRT concomitante o en aquellos casos que presentan metástasis sincrónicas reseccables. La demora en el intervalo entre la RT y la cirugía puede incrementar las tasas de respuestas.

El ciclo largo de RT se asocia a QT concomitante, siendo la monoterapia con fluoropirimidinas (5fluorouracilo o capecitabina) el fármaco indicado (22). La concomitancia de QRT incrementa las tasas de respuestas patológicas respecto a la RT (11% vs. 3.6%) y el control local (8% vs. 16%) aunque no impacta en la SG (23,24).

Se han realizado estudios fase II y III, incorporando oxaliplatino, irinotecán, bevacizumab y cetuximab a las fluoropirimidinas, sin lograr mejorar los resultados logrados con la monoterapia (25,26), motivo por el cual en la actualidad no se recomienda la utilización de dichos fármacos en neoadyuvancia concomitante con radioterapia.

El enfoque neoadyuvante ha permitido establecer como marcador de supervivencia surrogado el *down-staging* tumoral, cuya mayor expresión es la obtención de una remisión completa patológica (pCR) tras la cirugía, que según las series se encuentra entre el 15 y el 27% (8,27). En el mismo *pooled analysis* de Maas, la SG a 5 años de los 484 pacientes que alcanzaron la pCR después de QRT fue del 83%, en comparación con un 66% para los que no la alcanzaron ($p < 0,0001$). Asimismo, la tasa de supervivencia libre de metástasis a 5 años fue claramente superior en el grupo que obtuvo una pCR (89% vs. 75%; $p < 0,0001$) (8). Otros beneficios, como la preservación del órgano, menor probabilidad de desarrollo de recidiva local y mejor SLE, también están ampliamente demostrados en la literatura (27-30).

TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO

Tras la cirugía, una práctica habitual es administrar QT complementaria basándonos en los resultados de la adyuvancia del cáncer de colon. No obstante, tenemos pocos datos de estudios randomizados que lo apoyen tras haber realizado un tratamiento neoadyuvante, ya que en ocasiones son esquemas de QT que ya poco utilizamos como 5FU/LV. En el estudio fase II ADORE, los pacientes tras recibir tratamiento neoadyuvante se randomizaban a recibir QT adyuvante con 4 ciclos 5FU/LV o 8 ciclos FOLFOX, los resultados de la SLP a 3 años fue de 62,9% vs. 71,6% (HR0.657 $p = 0,047$) (31,32). El estudio EORTC 2292 mostró que los pacientes que lograban un *down-staging* a ypT0-2 se beneficiaban más de tratamiento adyuvante con QT que los que eran ypT3-4 (33,34). En la actualidad, se recomienda adyuvancia tras la cirugía como en el cáncer de colon hasta completar 6 meses de tratamiento.

NUEVOS CONCEPTOS EN TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Los avances en el tratamiento neoadyuvante con QRT y la mejoría de las técnicas quirúrgicas con la ETM nos dan como resultado una gran mejoría en cuanto a la posibilidad de recidiva local. Las metástasis a distancia, sin embargo, continúan representando un problema importante. El estudio de Glynne-Jones, que analizó conjuntamente 5 ensayos aleatorizados europeos con 2.759 pacientes, demostró una tasa de metástasis a distancia de hasta un 30,8% a 5 años (5). Por otro lado, el National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Colorectal Cancer Database ha evaluado recientemente el mismo tipo de pacientes tratados con QRT neoadyuvante y quimioterapia adyuvante postoperatoria. Los resultados del estudio indicaron que el número de pacientes que completaron el tratamiento postoperatorio fue significativamente menor a lo esperado (35).

De estas observaciones, está surgiendo un cambio de planteamiento hacia plantear la administración de toda la QT sistémica de forma neoadyuvante para minimizar la enfermedad micro-metastásica. Un estudio fase II evaluó el tratamiento neoadyuvante con QT con capecitabina/oxaliplatino (CAPOX) antes de la QRT convencional y la cirugía posterior en pacientes de alto riesgo definido por la MRI (margen circunferencial amenazado, T3 en contacto o por debajo de los músculos elevadores, tumores con afectación de la grasa perirrectal más allá de 5 mm, T4 y T1-4N2). Este estudio demostró que la tasa de respuesta radiológica tras CAPOX fue del 88% y aumentó al 97% tras finalizar la QRT (36).

Más recientemente, un estudio fase II, realizado en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, evaluó el concepto quimiorradiación selectiva para los pacientes de cáncer de recto medio y alto entre 5 y 12 cm del margen anal con riesgo intermedio por MRI definido por no presentar el margen radial amenazado. Los pacientes recibieron QT de inducción con FOLFOX-bevacizumab durante 6 ciclos seguido de reestadificación (37). Aquellos que tuvieron una respuesta tras la QT de inducción no recibieron ningún tratamiento adicional preoperatorio y se procedió a la cirugía de ETM. Los pacientes que no obtuvieron una respuesta adecuada recibieron QRT antes de la cirugía. 30 de los 32 pacientes incluidos fueron tratados con QT de inducción seguida de cirugía sin QTR previa (37). Este estudio piloto demostró que la QT sola puede ser suficiente para el control de la enfermedad local y a distancia en un subgrupo seleccionado de pacientes, y ha proporcionado el *background* suficiente para la realización del estudio Prospect, actualmente en desarrollo en EEUU. Se trata un ensayo fase II/III aleatorizado para medir el impacto del uso selectivo de RT comparado con el estándar neoadyuvante QRT para el cáncer de recto localmente avanzado. Los pacientes reciben 6 ciclos de QT FOLFOX, seguido de reestadificación con MRI. Aquellos pacientes cuya enfermedad está respondiendo (respuesta clínica superior al 20%) son derivados a cirugía directamente seguida de QT sistémica postoperatoria.

Por último, comentar los resultados preliminares del gran estudio multicéntrico chino FORWARD, presentados en ASCO 2015, que planteaba si la QT perioperatoria tipo mFOLFOX6 mejoraba la SLE en cáncer de recto localmente avanzado. Los pacientes se aleatorizaron para recibir 5FU con RT (brazo control) o mFOLFOX6 + RT o 6 ciclos de mFOLFOX6. Los resultados demostraron que las tasas de resección R0 fueron 90,1% (brazo control), 88,2% (brazo FOLFOX+RT) y el 91,2% (brazo FOLFOX solo). La tasa de pCR fue significativamente mayor en el brazo de FOLFOX+RT (31,3%) en comparación con el brazo control (12,5%) y el brazo mFOLFOX6 (7,4%) ($p = 0,001$). El *down-staging* fue similar en todos los brazos y, como era de esperar, una mayor toxicidad y complicaciones postoperatorias en los pacientes que

recibieron RT. Basándonos en estos datos preliminares, mFOLFOX6 concomitante con RT presentó la mayor tasa de pCR y el brazo con solo mFOLFOX6 neoadyuvante alcanzó un *down-staging* similar con menos toxicidad y complicaciones postoperatorias en comparación con el QRT preoperatorio de 5FU con RT (38). Están pendientes los resultados del estudio fase III RAPIDO que aleatorizaba a más de 900 pacientes a recibir QRT basada en fluoropirimidinas, seguido de cirugía y posible QT complementaria vs. QT con esquema CAPOX o FOLFOX seguido de RT corta y cirugía.

CONCLUSIONES

En los últimos 30 años, se han producido avances significativos en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado, que han permitido mejorar las tasas de control local hasta alcanzar tasas de recidiva local inferiores al 5%, sin embargo, la recidiva a distancia sigue siendo un problema a día de hoy.

En los tumores localmente avanzados, la indicación de RT o QRT neoadyuvante ha demostrado mejora en el control de la recidiva local. La quimioterapia indicada para la concomitancia se basa en fluoropirimidinas (5FU o capecitabina).

Las nuevas estrategias para controlar la posibilidad de la recidiva a distancia parecen prometedoras, seleccionando de manera más precisa a los pacientes candidatos a tratamiento sistémico desde antes de la CRT y/o la cirugía.

Finalmente, el *down-staging* y los pCR también serán motivo de investigación durante los próximos años, dado que pueden ser candidatos un enfoque de “esperar y ver”, evitando así la cirugía (39,40).

CORRESPONDENCIA:

Ferrán Losa
Servicio de Oncología Médica
Institut Català d'Oncologia (ICO)
Hospital Duran i Reynals
Avinguda de la Granvia, 199-203
08908 Hospitalet de Llobregat, Barcelona
e-mail: flosa@iconcologia.net

BIBLIOGRAFÍA

- REDECAN. Cancer incidence in Spain 2015. *Clin Transl Oncol* 2017;19(7):799-825. DOI: 001 10.1007/s12094-016-1607.
- Schrag D. Evolving role of neoadjuvant therapy in rectal cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2013; 14(3):350-64.
- NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264(11):1444-50.
- Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1926-33.
- Glynne-Jones R, Chau I. Neoadjuvant therapy before surgical treatment. *EJC Suppl* 2013;11(2):45-59.
- Fernandez-Martos C, Brown G, Estevan R, et al. Preoperative chemotherapy in patients with intermediate-risk rectal adenocarcinoma selected by high-resolution magnetic resonance imaging: the GEMCAD 0801 Phase II Multicenter Trial. *Oncologist* 2014;19:1042-3.
- Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol* 2014;32(6):513-8.
- Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010;11(9):835-44.
- MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ* 2006;333(7572):779.
- NCCN guidelines v3.2017 Rectal cancer.
- de Jong EA, ten Berge JC, Dwarkasing RS, et al. The accuracy of MRI, endorectal ultrasonography and computed tomography in predicting the response of locally advanced rectal cancer after preoperative therapy: a metaanalysis. *Surgery* 2016;159(3):688-99.
- Guimelius B, Turet E, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi81-8.
- Kikuchi R, Takano M, Takagi K, et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995;38(12):1286-95.
- Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, et al. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002;45(2):200-6.
- Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1537-46.
- Shaikh I, Askari A, Ouru S, et al. Oncological outcomes of local excision compared with radical surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer: a systematic review and metaanalysis. *Int J Colorectal Dis* 2015;30:19-29.
- Stitzenberg KB, Sanoff HK, Penn DC, et al. Practice patterns and long-term survival for early-stage rectal cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(34):4276-82.
- Fisher B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:21-9.
- Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985;312(23):1465-72.
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(17):1731-40.
- Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009;27(31):5124-30.
- Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomized multicenter, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:579-88.
- De Caluwé L, Van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD006041.
- Rahbari NN, Elbers H, Askoxylakis V, et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer: metaanalysis of randomized controlled trials. *Ann Surg Oncol* 2013;20:4169-82.

25. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Clinical outcome of the ACCORD12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:4558-65.
26. Salazar R, Capdevila J, Laquente B, et al. Randomized phase II study of capecitabine-based chemoradiation with or without bevacizumab in resectable locally advanced rectal cancer: clinical and biological features. *BMC Cancer* 2015;26:15:60.
27. Pucciarelli S, Toppan P, Friso ML, et al. Complete pathologic response following preoperative chemoradiation therapy for middle to lower rectal cancer is not a prognostic factor for a better outcome. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1798-807.
28. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8688-96.
29. Valentini V, Coco C, Picciocchi A, et al. Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long-term analysis of 165 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(3):664-74.
30. Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(3):752-60.
31. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results in the EORTC 22921 randomized study. *The Lancet Oncol* 2014;15:184-90.
32. Hong YS, Nam BH, Kim JE, et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1245-53.
33. Collette L, Bosset JF, den Dulk M, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:4379-86.
34. Janjan NA, Crane C, Feig BW, et al. Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24:107-12.
35. Khrizman P, Niland JC, ter Veer A, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy use in patients with stage II/III rectal cancer treated with neoadjuvant therapy: a national comprehensive cancer network analysis. *J Clin Oncol* 2013;31:30-8.
36. Chau I, Brown G, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:668-74.
37. Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, et al. Neoadjuvant FOLFOX-bev, without radiation, for locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(Suppl):abstr 3511.
38. Deng Y, Chi P, Lan P, et al. A multi-center randomized controlled trial of mFOLFOX6 with or without radiation in neoadjuvant treatment of local advanced rectal cancer (FOWARC study): Preliminary results. *J Clin Oncol* 2015; 33(Suppl):abstr 3500.
39. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R, et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol* 2016;17:174-83.
40. Kalyan A, Rozelle S, Benson III A. Neoadjuvant treatment of rectal cancer: where are we now? *Gastroenterology Report* 2016;4:206-9.

Tratamiento médico del cáncer colorrectal metastásico a partir de la 3ª línea

R. VERA, E. MATA, Á. FERNÁNDEZ-LASCOITI, L. TEIJEIRA, I. HERNÁNDEZ

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

RESUMEN

En los últimos años, dos nuevos agentes orales se han incorporado al arsenal terapéutico en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico refractario (CCRm): el inhibidor multiquinasa Regorafenib y el citotóxico trifluridina/tipiracilo. Ambos tratamientos han demostrado mejorías significativas en supervivencia global (SG) en pacientes con CCRm. Sus diferentes perfiles de toxicidad son importantes a la hora de seleccionar la mejor terapia para cada paciente. Repasaremos sus distintos mecanismos de acción, la eficacia reportada en los diferentes estudios realizados hasta la fecha, su toxicidad y las diferentes estrategias para optimizar su uso y manejar los principales efectos adversos. Plantearemos posibles opciones de secuenciación en la 3ª línea, basadas en las características clínicas de cada paciente, sus comorbilidades y efectos adversos residuales de tratamientos previos. Finalmente, resumiremos la escasa evidencia científica hasta la fecha en relación a la eficacia de la reintroducción de líneas previas. El futuro en el tratamiento de estos pacientes resulta esperanzador aunque aún hay un largo camino por recorrer. Diferentes estudios en marcha definirán el rol de cada terapia, así como de la combinación con otros agentes.

PALABRAS CLAVE: Cáncer colorrectal metastásico refractario. 3ª línea. Regorafenib. trifluridina/tipiracilo. Retratamiento.

INTRODUCCIÓN

De acuerdo a las últimas estadísticas de la OMS, el cáncer colorrectal (CCR) es el tercer tumor más prevalente a nivel mundial, diagnosticado en aproximadamente 1,4 millones de personas cada año (1). La resección quirúrgica ofrece una cura potencial en estos pacientes; sin embargo, el 25% de los pacientes debutan ya con afectación

ABSTRACT

In recent years, two new oral agents have been incorporated to the therapeutic arsenal for patients with refractory metastatic colorectal cancer (mCRC), the multitargeted tyrosine kinase inhibitor regorafenib and the cytotoxic trifluridine/tipiracil. Both treatments have demonstrated significant improvements in overall survival (OS) in patients with refractory mCRC. Their different side effect profiles are important in the selection of the best therapy for each patient. We will review their action mechanisms, the efficacy reported in the different clinical trials performed to date, their toxicity profile, the different strategies to optimize their use and the management of their main adverse events. We will discuss different options of treatment sequence in 3rd line, based on patient characteristics, such as comorbidities and adverse reactions to previous treatments. Finally, we will do a brief overview of the little scientific evidence regarding the reintroduction of previous therapies in the 3rd line. Future is looking brighter for these patients, although we still have a long way to go. Ongoing studies will further define the role of these agents and their role in the combination with other treatments.

KEY WORDS: Refractory metastatic colorectal cancer. 3rd line. Regorafenib. Trifluridine/tipiracil. Rechallenge.

metastásica o, en caso contrario, la mitad de los pacientes desarrollarán metástasis a lo largo de su evolución (2).

El objetivo a alcanzar en el paciente con CCRm es el poder recibir todas las terapias apropiadas a lo largo de su evolución, existiendo hoy en día varios agentes activos disponibles. La selección e individualización del tratamiento ha mejorado de acuerdo a un mayor desarrollo y conocimiento de la biología molecular subyacente.

El tratamiento estándar para la enfermedad metastásica se basa en la combinación de 5-fluoropirimidinas en combinación con oxaliplatino o irinotecán, con o sin un anti-VEGF (bevacizumab, aflibercept y ramucirumab) o anti-EGFR (cetuximab y panitumumab) en función del estatus de RAS (3-10). En la actualidad, todos los pacientes deben ser testados para RAS (KRAS y NRAS), BRAF y MSI. Aproximadamente, el 40% de los pacientes carecen de mutaciones en RAS y BRAF (RAS/BRAF *wild-type*) (11).

En la actualidad, dado que un alto número de pacientes mantienen un buen *Performance Status* (PS) tras hacerse refractarios a la terapia convencional, se hacen necesarias más opciones terapéuticas tras la progresión. La investigación de nuevas moléculas activas en este contexto es creciente con el objetivo prioritario de mejorar los resultados en supervivencia de pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) refractario.

El pronóstico de los pacientes con CCRM ha mejorado notablemente en las últimas décadas. Hace tan solo 25 años, la mediana de supervivencia era inferior al año, en comparación con la mediana de 30 meses alcanzada en los últimos estudios (12-14), gracias a la combinación de nuevas estrategias de quimioterapia, la adición de agentes biológicos, la secuencialidad en los tratamientos y la aplicación de nuevas técnicas ablativas. Cabe destacar también que, en los últimos años, se han identificado diferentes subtipos moleculares de CCR. Profundizar en su conocimiento e interpretación podrá conducirnos a mejoras significativas en el tratamiento de este tumor en un futuro cercano.

Hasta hace pocos años, los pacientes que progresaban al tratamiento estándar tenían escasas opciones más allá del tratamiento estrictamente sintomático. Actualmente, la aparición y aprobación de dos nuevos agentes terapéuticos han abierto una nueva esperanza de tratamiento en este campo.

TRATAMIENTO A PARTIR DE LA 3ª LÍNEA

Dos nuevos fármacos han sido aprobados para pacientes refractarios o no candidatos al tratamiento estándar: regorafenib y trifluridina/tipiracilo. Ambos difieren en su mecanismo de acción y en su perfil de toxicidad.

Regorafenib es un inhibidor oral multiquinasa que bloquea al menos 19 dianas, incluyendo componentes de las vías relacionadas con el crecimiento (RAS) y la angiogénesis (VEGF). Trifluridina/tipiracilo es un quimioterápico oral citotóxico con un mecanismo de acción ligeramente diferente al 5-FU. La trifluridina es un análogo de un ácido nucleico basado en timidina, y el tipiracilo es un inhibidor de la fosforilasa de la timidina, que evita la degradación de la trifluridina.

REGORAFENIB

Este inhibidor multiquinasa inhibe la acción de quinasas implicadas en la angiogénesis tumoral (VEGFR 1-3

y TIE2), en la oncogénesis (KIT, RET, RAF1, BRAF y BRAFV600E), y en el microambiente tumoral (PDGFR y FGFR). Dos estudios fase III han demostrado un incremento significativo en supervivencia en comparación con tratamiento sintomático. En consecuencia, regorafenib fue aprobado en 2012 por la FDA y en 2013 por la EMA para su uso en pacientes con CCRM en progresión a terapias estándar.

ENSAYOS CLÍNICOS

El principal estudio que condujo a la aprobación de regorafenib fue el estudio CORRECT (15), un estudio internacional, multicéntrico y aleatorizado, con 760 pacientes con CCRM y un buen PS (0-1), RAS nativo o mutado. Los pacientes se asignaron en proporción 2:1 a regorafenib 160 mg/día durante 3 semanas seguidas de 1 semana de descanso vs. tratamiento sintomático.

Se alcanzó el objetivo primario de supervivencia global, con un incremento en la mediana de supervivencia vs. placebo (6,4 meses vs. 5,0 meses respectivamente, HR 0,77, 95% CI 0,64-0,94; $p = 0,0052$). También se constató un incremento significativo en la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) frente a placebo (1,9 meses vs. 1,7 meses; HR 0,49; 95% CI, 0,42-0,58; $p < 0,0001$). Aunque el margen de beneficio es relativamente escaso (1-4 meses), algunos pacientes se beneficiaron del mismo durante un periodo prolongado de tiempo (20% de los pacientes mantuvieron estabilización tumoral durante 6 meses o más). Sin embargo, el porcentaje de RP (respuestas parciales) fue prácticamente nulo (1% vs. 0,4% en el brazo de placebo), según los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors), aunque algunos pacientes presentaron respuestas objetivas menores. La TCE (Tasa de Control de Enfermedad), que aúna los casos con enfermedad estable y respuesta parcial, fue significativamente mayor en el brazo de regorafenib (41% vs. placebo 15%, $p = 0,00001$).

Los datos discrepantes entre RP y TCE son concordantes con los referidos en los estudios previos con bevacizumab, poniendo de manifiesto que quizás los criterios RECIST no son óptimos para valorar las respuestas a agentes biológicos. Estos criterios se desarrollaron con el fin de evaluar la disminución tumoral tras el empleo de quimioterapias citotóxicas. Sin embargo, puede ser menos útil en agentes biológicos con acción citostática. Dado que el principal efecto del regorafenib es la estabilización, los criterios morfológicos pueden ser mejores para reflejar su actividad.

Los datos sobre calidad de vida en base a los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EQ-5D no revelaron diferencias significativas entre regorafenib y el mejor tratamiento sintomático.

Un segundo estudio, CONCUR (16), es un fase III randomizado, en población asiática, doble ciego, que

evaluó regorafenib en CCRm refractario. 204 pacientes se randomizaron en proporción 2:1 a regorafenib vs. tratamiento sintomático. Se objetivó un incremento significativo en la mediana de supervivencia global (8,8 meses vs. 6,3 meses; HR 0,55; 95%; CI, 0,40-0,77; $p = 0,00016$). El incremento en supervivencia fue mayor al observado en el estudio CORRECT. Los pacientes tratados en el CONCUR habían recibido menos tratamientos previos, encontrándose en países con un acceso más limitado a agentes biológicos. Se sugiere que este mayor incremento en supervivencia pudiera interpretarse a favor de un mayor beneficio con regorafenib con un uso más temprano.

Por otra parte, el estudio CONSIGN (17) fue un estudio internacional de registro, fase IIIb, que evaluó la toxicidad y actividad de regorafenib en el contexto de la práctica clínica habitual. Desde enero de 2015, se incluyeron 2.872 pacientes con ECOG 0-1 tratados con regorafenib a 160 mg/día con el esquema habitual. El perfil de toxicidad y los resultados de supervivencia fueron similares a los obtenidos en los estudios CONCUR y CORRECT. La SLP fue de 2,8 meses. La toxicidad de cualquier grado apareció en el 91% de los pacientes, y ≥ 3 en el 80%. El 60% de los pacientes precisaron de modificación de dosis, y hasta en un 9% se suspendió el tratamiento por efectos adversos relacionados con el tratamiento.

Para finalizar, el estudio REBECCA (18) fue un estudio de cohorte llevado a cabo en Francia en la fase de uso expandido, constituyendo la cohorte más amplia de pacientes con CCRm tratados con regorafenib en la práctica clínica habitual. Analizaron 654 pacientes con un perfil similar a los evaluados en el estudio CORRECT, con la excepción de que un 10% tenían un PS ≥ 2 y que el 20% de los pacientes iniciaron regorafenib a una dosis < 160 mg/d. A pesar de estas diferencias, los resultados en términos de SLP (2,7 meses) y SG (5,5 meses) son muy similares a los reportados en el estudio CORRECT.

TOXICIDAD

Los principales efectos adversos asociados a regorafenib incluyen astenia, hipertensión arterial, diarrea, enfermedad palmo-plantar (EPP) y disfonía. La astenia y la EPP aparecen de forma precoz, normalmente durante el primer ciclo, siendo muy importante manejar y tratar la EPP apropiadamente desde el principio.

En el estudio CORRECT, la toxicidad g3-4 apareció en forma de EPP en el 17% y astenia en el 10% de los pacientes. La tolerancia al tratamiento mejoró tras los 2-3 primeros ciclos en todas las fases III comentadas previamente. Contrariamente a los efectos secundarios acumulativos de la quimioterapia, la mayoría de los efectos adversos (EA) secundarios a regorafenib se resuelven dentro de las primeras ocho semanas de tratamiento, aun-

que algunos precisaron de reducción o de interrupción de dosis (Tabla I).

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO Y CORRECTA SELECCIÓN DE PACIENTES CANDIDATOS A REGORAFENIB

A pesar de los resultados positivos en SG y SLP, varios autores han sugerido que el beneficio aportado por regorafenib, a pesar de ser estadísticamente significativo, no parece clínicamente relevante en los pacientes con CCRm, debido al escaso incremento en la mediana de SG y SLP comparado con placebo, a la toxicidad y el coste reportados con su uso (19).

Además, dado que no todos los pacientes se benefician de su uso, sería importante poder seleccionar al subgrupo idóneo que realmente pueda beneficiarse de él, mejorando sustancialmente su ratio coste/efectividad. No todos los pacientes con CCRm refractario deben recibir regorafenib, aquellos con un PS deteriorado no se benefician de su aplicación y no deberían exponerse al mismo para evitar toxicidades no desdeñables (20).

Sin embargo, en pacientes seleccionados, regorafenib puede tener un beneficio sustancial e inducir respuestas duraderas, por lo que la selección de los pacientes en la práctica habitual es fundamental en la integración de regorafenib dentro de los tratamientos indicados en CCRm (21).

En base a la evidencia científica hasta la fecha, la presencia de mutaciones RAS, RAF o BRAF no se ha rela-

TABLA I

TOXICIDAD DE REGORAFENIB (CORRECT). DATOS EXTRAÍDOS DE GROTHEY A, ET AL. LANCET 2013;381 (9863):303-312 (15)

Regorafenib	De cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Astenia	47	9	< 1
Enfermedad palmoplantar	47	17	0
Diarrea	34	7	< 1
Anorexia	30	3	0
Disfonía	29	< 1	0
Hipertensión arterial	28	7	0
Mucositis oral	27	3	0
Rash o descamación	26	6	0
Náuseas	14	< 1	0
Pérdida de peso	14	0	0
Fiebre	10	1	0

cionado con la respuesta a regorafenib (22). A día de hoy, un buen juicio clínico sigue siendo la mejor herramienta para seleccionar a los pacientes que podrían beneficiarse más de este tratamiento. Es recomendable que los pacientes tengan un PS 0-1, en ausencia de HTA mal controlada o con corrección previa de cifras de HTA antes de iniciar regorafenib, ausencia de enfermedad cardiovascular en los últimos 6 meses, adecuada función medular, renal y hepática (20-21,23).

Por otro lado, también parece importante considerar el momento adecuado de tratamiento con regorafenib a lo largo de la evolución de estos pacientes. Se ha sugerido que el beneficio conseguido con regorafenib se incrementa cuanto antes se utilice, antes de que el PS comience a deteriorarse de forma importante (16). Otros factores con los que se ha relacionado un mayor beneficio de su uso han sido la respuesta a terapias previas, una baja carga tumoral, buen PS y afectación metastásica pulmonar exclusiva (20,24).

OPTIMIZACIÓN DE TRATAMIENTO CON REGORAFENIB

El esquema de dosis aprobado por las agencias reguladoras fue la posología aplicada en los estudios fase III: 160 mg/día (4 comprimidos de 40 mg) una vez al día durante 21 días, seguidos de una semana de descanso.

Puesto que la toxicidad mayor suele incidir al inicio del tratamiento (25), es crucial que los pacientes sean seguidos de forma estrecha en los dos primeros ciclos para detectar y manejar correctamente la toxicidad que aparezca. En el estudio CORRECT, los pacientes eran valorados cada 2 semanas, recomendando incluso la posibilidad de realizar controles semanales durante el primer ciclo para optimizar el manejo de dosis y toxicidad de forma precoz.

ESTRATEGIAS DE TITULACIÓN DE DOSIS

Las guías NCCN (26) reconocen como práctica habitual el inicio a dosis inferiores a la estándar, de 80-120 mg/día con posibilidad de incrementar posteriormente la dosis según tolerancia, facilitando de esta manera la adaptación del paciente al tratamiento. Otra estrategia empleada se basa en el inicio a dosis plenas y posterior reducción en función de toxicidad y tolerancia.

Ambas estrategias están siendo evaluadas en la actualidad en estudios fase II. El estudio ReDOS (27) (Regorafenib Dose Optimization Study), con 120 pacientes, está comparando regorafenib a dosis inferiores (primer ciclo: 80 mg/día en la 1ª semana, 120 mg/día en la 2ª semana, 160 mg/día en la 3ª semana; continuando en el segundo ciclo con la dosis tolerada en el ciclo previo) vs. dosis estándar (iniciando a 160 mg/día y reduciendo según

tolerancia). El objetivo principal es evaluar la eficacia y toxicidad, teniendo en cuenta la proporción de pacientes que completan el segundo ciclo, sin progresión tumoral en el primer TC y que van a iniciar un tercer ciclo de tratamiento.

El segundo estudio (28), también un fase II, evalúa la seguridad y tolerancia de la titulación de dosis en pacientes ancianos, con intención de reclutar a 60 pacientes ≥ 70 años con CCRm que inician regorafenib a 120 mg/d en el primer ciclo, pudiendo incrementar a 160 mg/día posteriormente, según tolerancia. El objetivo principal evalúa el número de pacientes que desarrollan toxicidad g3-5, estudiando también de forma secundaria la tasa de respuesta, evaluación geriátrica y calidad de vida.

MANEJO DE EFECTOS ADVERSOS

Resulta importante implicar al paciente y explicarle el plan de tratamiento con regorafenib previamente al inicio del mismo, con intención de completar al menos dos ciclos de tratamiento para poder valorar entonces el beneficio potencial del mismo. Antes de comenzar el tratamiento, se debe programar un seguimiento estrecho y educar al paciente en el manejo de la toxicidad, centrada en el manejo de la EPP, en su prevención y tratamiento. Al inicio del tratamiento es fundamental prestar atención a la aparición de astenia severa, EPP, mucositis o hipertransaminasemia, que podrían empeorar en los días o semanas sucesivas (20,25).

La EPP derivada de regorafenib tiene un componente particularmente inflamatorio con aparición de ampollas cutáneas en puntos de presión. Es aconsejable llevar a cabo un manejo preventivo, recomendando una revisión previa por un podólogo, uso de cremas hidratantes específicas y de un calzado adecuado y confortable; constituyendo una estrategia crucial para optimizar el uso de regorafenib.

El tratamiento debe interrumpirse en el momento de aparición de enrojecimiento importante de los puntos de presión, que puede afectar de forma severa a la calidad de vida del paciente al imposibilitar su deambulación. Una vez que la toxicidad se resuelve, se puede retomar tratamiento a la misma dosis o a un nivel inferior en función de la severidad de los síntomas.

El estudio ReDOS está evaluando también si el introducir medidas preventivas puede incrementar la tolerancia y eficacia del tratamiento. Esta estrategia preventiva es similar a la utilizada en las terapias anti-EGFR con uso de cremas hidratantes, protección solar, corticoesteroides tópicos y doxiciclina.

Es frecuente que al final del segundo ciclo, si el paciente está recibiendo una dosis bien tolerada y sus análisis se mantienen normales, la aparición de toxicidad se reduzca y con ella pueda disminuir también la frecuencia de los controles médicos.

TRIFLURIDINA/TIPIRACILO

Trifluridina/tipiracilo es una combinación oral de dos agentes diferentes pero complementarios: un análogo de la timidina (trifluridina) junto con un inhibidor de la timidina fosforilasa responsable de la degradación de la trifluridina (tipiracilo). Trifluridina es el componente activo antitumoral del trifluridina/tipiracilo, y su forma trifosfato se incorpora en el ADN tumoral.

Tras su desarrollo positivo en fases I y II (29,30), el estudio fase III RECURSE (31) (internacional, randomizado y doble ciego) testó la eficacia y seguridad de trifluridina/tipiracilo vs. placebo en 800 pacientes con CCRm refractario o no candidatos a terapia estándar. Sus resultados positivos condujeron a su aprobación por la FDA en 2015 y por la EMA en 2016. Se randomizaron 800 pacientes en proporción 2:1 a recibir trifluridina/tipiracilo (35 mg/m² días 1 a 5 y 8 a 12 cada 28 días vs. placebo. Trifluridina/tipiracilo incrementó la mediana de SG de forma significativa (7,1 vs. 5,3 meses; HR 0,68; 95% CI, 0,58-0,81; p < 0,001), así como de la SLP (2,0 vs. 1,7 meses; HR 0,48; 95% CI, 0,41-0,57; p < 0,001). Los datos actualizados de supervivencia global se comunicaron en el Simposio de ASCO Gastrointestinal de 2016 (32), confirmando el beneficio de trifluridina/tipiracilo vs. placebo (7,2 vs. 5,2 meses, HR 0,69; 95% CI, 0,59-0,81; p < 0,0001).

Resulta importante destacar que el beneficio en SG se mantuvo en todos los subgrupos, incluso en los pacientes previamente tratados con regorafenib (aproximadamente el 20%). Aunque un estudio en fase II japonés mostraba mayor beneficio en pacientes KRAS mutado, el estatus mutacional no influyó en los resultados en supervivencia en el estudio RECURSE. La TCE fue del 44% vs. 16% con placebo (p < 0,001). Es destacable que el 57% de los pacientes eran refractarios a fluoropirimidinas, que habían sido administradas como parte de la línea previa a la inclusión en el estudio.

Por otra parte, la administración de trifluridina/tipiracilo se asoció a incremento del tiempo hasta el deterioro del PS al compararse con placebo (la mediana de tiempo hasta ECOG ≥ 2 fue de 5,7 vs. 4,0 meses (HR 0,66; 95% CI, 0,56-0,78; p < 0,001).

Los efectos adversos más comunes de trifluridina/tipiracilo se reportaron a nivel hematológico, secundarios al

efecto mielosupresor, junto con astenia. Un 38% de los pacientes desarrollaron neutropenia g3-4, 21% leucopenia, 18% anemia y 5% trombocitopenia (Tabla II).

Por ello, realizar un seguimiento estrecho es importante en los pacientes con neutropenia, trombopenia o anemia conocidas. Se recomienda un control analítico semanal durante el primer ciclo.

LA SELECCIÓN DE NUEVAS TERAPIAS: CÓMO SECUENCIAR REGORAFENIB Y TRIFLURIDINA/TIPIRACILO

Puesto que tanto regorafenib como trifluridina/tipiracilo han sido aprobados para el tratamiento del CCRm refractario, debemos enfrentarnos a la decisión de qué agente usar antes en 3ª línea, cómo secuenciarlos y cómo elegir entre estos u otros agentes. Hasta la fecha actual, no se han realizado comparaciones directas entre ambos fármacos en términos de eficacia y seguridad, siendo poco probable que se realicen en el futuro cercano (Tabla III).

TABLA II
ALTERACIONES ANALÍTICAS CON TRIFLURIDINA/
TIPIRACILO (RECURSE)

<i>Trifluridina/tipiracilo</i>	<i>De cualquier grado (%)</i>	<i>Grado ≥ 3 (%)</i>
Neutropenia	67	38
Leucopenia	77	21
Anemia	77	18
Trombocitopenia	42	5
Incremento de ALT	24	2
Incremento de AST	30	4
Incremento de Bb total	36	9
Incremento de Fosfatasa alcalina	39	8
Incremento de Creatinina	13	< 1

Datos extraídos de: Mayer RJ, et al. N Engl J Med 2015;372(20):1909-19 (31).

TABLA III
EFICACIA DE REGORAFENIB Y TRIFLURIDINA/TIPIRACILO

	<i>Regorafenib</i>	<i>Placebo</i>	<i>p</i>	<i>Trifluridina/tipiracilo</i>	<i>Placebo</i>	<i>p</i>
<i>mSG</i>	6,4	5,0	0,0052	7,1	5,3	< 0,001
<i>mSLP</i>	1,9	1,7	< 0,0001	2,0	1,7	< 0,001
<i>TCE</i>	41%	15%	< 0,0001	44%	16%	< 0,001

mSG: mediana de supervivencia global; mSLP: mediana de supervivencia libre de progresión; TCE: tasa de control de enfermedad.

Datos extraídos de: Grothey A., et al. Lancet 2013;381 (9863):303-12 (15). Mayer RJ, et al. N Engl J Med 2015;372(20):1909-19 (31).

También es sabido que, aunque ambos tratamientos han demostrado beneficio en SG, en la práctica habitual aún se sigue optando por retratar con líneas previas en algunos casos. Parece recomendable iniciar una 3ª línea con trifluridina/tipiracilo o regorafenib (ambos con beneficio en supervivencia constatado en distintos estudios fase III), antes que reciclar líneas de quimioterapia previas sin clara evidencia respecto a su beneficio en este contexto (11).

La selección de los pacientes es fundamental, los pacientes con buen PS, menos carga tumoral y lenta progresión tumoral son probablemente los que más se beneficien de estos nuevos agentes. Es razonable ofrecer tanto regorafenib como trifluridina/tipiracilo a los pacientes con CCRm refractario a terapias estándar y sin un deterioro funcional importante.

El principal objetivo a conseguir reside en poder exponer a los pacientes a todos los agentes activos disponibles para incrementar sus posibilidades de respuesta y de control de su enfermedad. Como se ha comentado en apartados previos, trifluridina/tipiracilo y regorafenib tienen un diferente mecanismo de acción y también de toxicidad. Considerar estas diferencias es importante a la hora de seleccionar la mejor terapia para un paciente en concreto, cobrando especial relevancia la rápida progresión a la quimioterapia previa, la función medular basal, la existencia de EPP en el caso de líneas previas con capecitabina, o la presencia de astenia severa.

La selección entre ambos tratamientos, a día de hoy, se basa principalmente en el PS y la tolerancia a las terapias previas en cada paciente. Ya se ha comentado que los pacientes con un $PS \geq 2$ no deberían ser tratados con regorafenib, siendo recomendable considerar el uso de trifluridina/tipiracilo en este contexto.

Los pacientes con PS 0-1 pueden recibir ambos tratamientos. En el ensayo RE-COURSE el 84% de los pacientes mantienen PS0-1 al finalizar el tratamiento, lo que les permitiría recibir otra línea de tratamiento posterior. Trifluridina/tipiracilo podría usarse tanto antes como después de regorafenib (31,32).

Por otro lado, sería apropiado empezar por regorafenib en pacientes que desarrollaron pancitopenias en líneas previas de quimioterapia. A la inversa, si el paciente tuviera EPP residual de tratamientos previos, entonces sería más recomendable recibir trifluridina/tipiracilo en 3ª línea y cambiar a regorafenib a la progresión si el PS lo permite.

Los pacientes deben ser evaluados tras las primeras 8 semanas de tratamiento con cualquiera de estos dos fármacos, momento en el cual debería poder constatar el beneficio clínico del mismo y evaluar la estabilización de la enfermedad. En aquellos pacientes en los que se evidencia una progresión sutil, pero con un beneficio clínico o mejoría en su calidad de vida, se acepta el que puedan seguir recibiendo el mismo tratamiento. No debemos olvidar que el objetivo del

tratamiento en este contexto clínico es la paliación y no la cura, por lo que el concepto de proseguir tratamiento a pesar de la progresión radiológica es cada vez más frecuente, siempre que la terapia esté aportando un beneficio clínico.

Es destacable el esfuerzo realizado en intentar predecir la eficacia de ambos fármacos mediante la identificación de distintos biomarcadores, hasta la fecha sin éxito. Un análisis retrospectivo de biomarcadores en el CORRECT sugería que el estatus mutacional de KRAS y PIK3CA se asociaba con beneficio clínico con regorafenib (22,33). En los estudios desarrollados con trifluridina/tipiracilo no se han identificado por el momento biomarcadores predictivos.

Además dada la actividad de estos tratamientos sin toxicidad superpuesta, es posible que existan estudios futuros centrados en terapias de combinación de regorafenib con trifluridina/tipiracilo. El perfil favorable de toxicidad de trifluridina/tipiracilo lo convierte en un buen compañero en combinación con otros quimioterápicos (como CPT-11 y oxaliplatino) (34-36), o con terapias dirigidas como bevacizumab (37). De hecho, hay varios estudios en marcha en este sentido.

REINTRODUCCIÓN DE AGENTES UTILIZADOS EN LÍNEAS PREVIAS

La estrategia de reintroducir líneas anteriores en el paciente con CCRm refractario es frecuente en la práctica habitual. Sin embargo, su beneficio nunca ha sido estudiado realmente en estudios prospectivos randomizados (38).

El estudio japonés fase II, RE-OPEN (39), se diseñó con el objetivo de investigar la eficacia de la reintroducción de oxaliplatino en pacientes con CCRm refractarios a las líneas estándar de tratamiento (excepto a los nuevos agentes como trifluridina/tipiracilo o regorafenib) que fueron tratados previamente con esquemas que incluyeron oxaliplatino, hasta el momento de la progresión. Fue el primer estudio prospectivo en evaluar la eficacia de la estrategia basada en la reintroducción. La SG desde el inicio de la 1ª línea alcanzó una mediana de 48 meses con la reintroducción, superando a la mediana de 30 meses de SG alcanzada en los estudios clínicos más relevantes realizados en los últimos años. En el análisis multivariante, un buen PS, la afectación metastásica única y la TCE demostraron su significación como factores independientes en SLP. Este estudio tiene limitaciones importantes por su bajo número de pacientes ($n = 33$) y la inexistencia de un brazo control. Sin embargo, los resultados en SG, SLP y TCE son similares a los resultados de la fase III con nuevos agentes. Los autores sugieren que la reintroducción podría ser una opción más de tratamiento en la 3ª línea, y que el uso secuencial de todas estas estrategias podría mejorar la supervivencia de los pacientes con CCRm refractario.

La reintroducción de oxaliplatino demostró ser una opción razonable en pacientes seleccionados (intervalo de tiempo sin oxaliplatino > 6 meses, y estabilización tumoral con su uso) con CCRm que previamente se hicieron resistentes a oxaliplatino en líneas previas.

INMUNOTERAPIA

Aunque algo más lentamente que en otros tumores, la inmunoterapia se está también desarrollando en los últimos años en los tumores digestivos con avances interesantes, derivados fundamentalmente de los anti-PD1/anti-PDL1, siendo estos tratamientos útiles solo en ciertos subtipos moleculares.

En el CCR, la presencia de inestabilidad de microsatélites (IMS) identifica tumores con defectos en la reparación de DNA contribuyendo al desarrollo de un fenotipo hipermutador con importante inmunogenicidad. Este fenotipo se identifica bien por pérdida de expresión de proteínas reparadoras de DNA por inmunohistoquímica (MLH-1, MSH2, MSH6 y PMS2) o bien por PCR estudiando la presencia de IMS.

A la pérdida de expresión de proteínas reparadoras de DNA (o IMS) se puede llegar por dos vías: la vía germinal (síndrome de Lynch, sin mutaciones en BRAF) o por la vía esporádica (por metilación del promotor y que asocia hasta en un 60% de los casos a mutaciones en BRAF) (40). La IMS aparece en cerca del 15% de los CCR esporádicos y en la mayoría de los relacionados con el síndrome de Lynch. En el contexto de enfermedad resecable, la IMS confiere un mejor pronóstico, siendo además predictiva de ineficacia del uso de fluoropirimidinas en el tratamiento adyuvante. Sin embargo, en CCRm la presencia de IMS está asociada con un peor pronóstico.

Los resultados positivos del fase II Keynote-016 (41) con pembrolizumab, en los que la cohorte de pacientes con CCRm con IMS (10 pacientes) obtuvo una actividad muy importante a nivel de respuesta inmune-relacionada (ir-RR 40%) y de SLP inmune-relacionada (ir-SLP a 20 semanas del 78%), y los datos también positivos de la cohorte de pacientes con IMS del fase II *CheckMate* 142 (42) con nivolumab +/- ipilimumab, han conducido a que la última edición de las guías NCCN contemple valorar el uso de pembrolizumab o nivolumab en pacientes con CCRm refractario con IMS (26).

En la actualidad, se está investigando el papel de pembrolizumab en CCRm con IMS tanto en 1ª línea (fase III Keynote 177) (43) como en 2ª/3ª línea (fase II Keynote 164) (44), así como la relevancia de otras inmunoterapias como atezolizumab, avelumab, durvalumab, etc.

CONCLUSIÓN

Cada vez más pacientes serán candidatos a terceras líneas y sucesivas, debido a un incremento en su super-

vivencia y en el tiempo al deterioro funcional de los pacientes con CCRm. En la actualidad, son numerosas las nuevas moléculas y combinaciones que están siendo evaluadas en 3ª línea. Trifluridina/tipiracilo y regorafenib han demostrado una eficacia similar pero diferentes perfiles de toxicidad, suponiendo ambas opciones de tratamiento válidas para pacientes con CCRm refractario.

En la actualidad, no hemos identificado estrategias óptimas que nos ayuden a seleccionar los pacientes con el objetivo de mejorar su eficacia y tolerancia y mantener un perfil de beneficio-riesgo más favorable.

En el futuro, la búsqueda de diferentes estrategias de secuenciación de tratamientos en la 3ª línea, así como el testar la eficacia y toxicidad de la combinación de diferentes agentes, deberían ser objetivos de nuevos ensayos clínicos, implicando el uso de una medicina de precisión y de la aplicación de nuevas estrategias como la inmunoterapia.

CORRESPONDENCIA:

Ruth Vera
Servicio de Oncología Médica
Complejo Hospitalario de Navarra
C/ Irunlarrea, 3
31008 Pamplona, Navarra
e-mail: ruth.vera.garcia@cfnavarra.es

BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012; 2012. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
2. SEER stat fact sheets: colon and rectum cancer. National Cancer Institute. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html> [Accessed February 14 2016].
3. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(16):2938-47.
4. Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified of Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2002;87(4):393-9.
5. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-42. DOI: 10.1056/NEJMoa032691.
6. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007;357(20):2040-8. DOI: 10.1056/NEJMoa071834.
7. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4706-13. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.6055.
8. Joulain F, Proskorovsky I, Allegra C, et al. Mean overall survival gain with aflibercept plus FOLFIRI vs placebo plus FOLFIRI in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2013;109(7):1735-43. DOI: 10.1038/bjc.2013.523.
9. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22(2):229-37.
10. Taberero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or

- after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16(5):499-508.
11. Marshall L. Recent Clinical Trials in Relapsed/Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* 2016;14(3)(3 Suppl).
 12. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1306-15.
 13. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1065-75.
 14. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCR). *J Clin Oncol* 2014;32(5 Suppl):Abstr LBA3.
 15. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;381(9863):303-12.
 16. Li J, Qin S, Xu R, et al. CONCUR Investigators. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(6):619-29.
 17. Van Cutsem E, Ciardiello F, Seitz J-F, et al. LBA-05 Results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 4):iv118. DOI: 10.1093/annonc/mdv262.05.
 18. Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B, et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer* 2016;16(1):518.
 19. Goldstein DA, Ahmad BB, Chen Q, et al. Cost-effectiveness analysis of regorafenib for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(32):3727-32. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.9569.
 20. Grothey A. Optimal Use of Regorafenib: Dosing Strategies and Patient Selection. *Clinical Adv Hem & Oncol* 2016;14(3):8-10 (Suppl 3).
 21. Sastre J, Argilés G, Benavides M, et al. Clinical management of regorafenib in the treatment of patients with advanced colorectal cancer. *Clin Transl Oncol* 2014;16(11):942-53.
 22. Tabernero J, Lenz HJ, Siena S, et al. Analysis of circulating DNA and protein biomarkers to predict the clinical activity of regorafenib and assess prognosis in patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective, exploratory analysis of the CORRECT trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):937-48. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00138-2.
 23. García-Alfonso P, Feliú J, García-Carbonero R, et al. Is regorafenib providing clinically meaningful benefits to pretreated patients with metastatic colorectal cancer? *Clin Transl Oncol* 2016;18(11):1072-81.
 24. Weinberg BA, Marshall JL, Salem Me. Trifluridine/Tipiracil and Regorafenib: New Weapons in the War Against Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2016;14(8):630-8.
 25. Grothey A, Sobrero AF, Siena S, et al. Time profile of adverse events (AEs) from regorafenib (REG) treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC) in the phase III CORRECT study [ASCO abstract 3637]. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl 15).
 26. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Colon Cancer. V.2.2017. National Comprehensive Cancer Network. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
 27. Lower or standard dose regorafenib in treating patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02368886>
 28. Regorafenib in metastatic colorectal cancer. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02466009>
 29. Doi T, Ohtsu A, Yoshino T, et al. Phase I study of TAS-102 treatment in Japanese patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer* 2012;107(3):429-34.
 30. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(10):993-1001.
 31. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. RECURSE Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372(20):1909-19.
 32. Mayer RJ, Ohtsu A, Yoshino T, et al. TAS-102 versus placebo plus best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: final survival results of the phase III RECURSE trial [ASCO GI abstract 634]. *J Clin Oncol* 2016;34(4)(Suppl).
 33. Salem ME, Petricoin E, Wellstein A, et al. Regorafenib in metastatic colorectal cancer: an exploratory biomarker trial [ASCO GI abstract TPS773]. *J Clin Oncol* 2016;34(4)(Suppl).
 34. Nukatsuka M, Nakagawa F, Saito H, et al. Efficacy of combination chemotherapy using a novel oral chemotherapeutic agent, TAS-102, with irinotecan hydrochloride on human colorectal and gastric cancer xenografts. *Anticancer Res* 2015;35(3):1437-45.
 35. Doi T, Yoshino T, Fuse N, et al. Phase I study of TAS-102 and irinotecan combination therapy in Japanese patients with advanced colorectal cancer. *Invest New Drugs* 2015;33(5):1068-77.
 36. Nukatsuka M, Nakagawa F, Takechi T. Efficacy of combination chemotherapy using a novel oral chemotherapeutic agent, TAS-102, with oxaliplatin on human colorectal and gastric cancer xenografts. *Anticancer Res* 2015;35(9):4605-15.
 37. Kuboki Y, Nishina T, Shinozaki E, et al. An investigator initiated multicenter phase III study of TAS-102 with bevacizumab for metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (C-TASK FORCE) [ASCO abstract 3544]. *J Clin Oncol* 2015;33(15)(Suppl).
 38. Maindrault-Goebel F, Tournigand C, André T, et al. Oxaliplatin reintroduction in patients previously treated with leucovorin, uorouracil and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15(8):1210-14.
 39. Suenaga M, Mizunuma N, Matsusaka S, et al. Phase II study of reintroduction of oxaliplatin for advanced colorectal cancer in patients previously treated with oxaliplatin and irinotecan: re-OPEN study. *Drug Des Devel Ther* 2015(16):3099-108.
 40. Chen D, Huang JF, Zhang LQ, et al. BRAFV600E mutation and its association with clinicopathological features of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *eCollection* 2014. *PLoS One* 2014;9(3):e90607. DOI: 10.1371/journal.pone.0090607.
 41. Le DT, Uram NJ, Wang H, et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596.
 42. Overman MJ, Kopetz S, McDermott RS, et al. Nivolumab ± ipilimumab in treatment (tx) of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): CheckMate-142 interim results. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl): abstr 3501).
 43. Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs. Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02563002>
 44. Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Participants With Previously-Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (MK-3475-164/KEYNOTE-164) Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0246019>

Tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de origen colorrectal

F. CASTILLO SUESCUN, R. FERNÁNDEZ SANTIAGO, E. GARCÍA SOMACARRERA,
J. C. RODRÍGUEZ SANJUÁN

Unidad de Cirugía Hepato-bilio-pancreática. Servicio de Cirugía General. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander

RESUMEN

La resección quirúrgica es el único tratamiento que ha demostrado mejorar la supervivencia a largo plazo de pacientes con metástasis hepáticas de origen colorrectal. Por ello, deben seleccionarse los pacientes que pueden beneficiarse de una resección con intención curativa mediante TAC o RMN hepática, TAC torácico y pélvico así como ecografía intraoperatoria. El PET no se recomienda de forma generalizada. La enfermedad extrahepática no contraindica la hepatectomía, siempre que sea posible su extirpación con criterios curativos. Nuevos abordajes como la resección en dos tiempos, la resección de las metástasis antes que la del primario o la embolización portal han contribuido a aumentar el número de pacientes susceptibles de cirugía con intención curativa.

Aunque la radiofrecuencia con intención curativa todavía no ha sido equiparada a la cirugía, puede usarse como complemento de la cirugía para metástasis en localizaciones difíciles.

La quimioterapia neoadyuvante es ahora esencial, tanto para rescatar casos inicialmente irresecables como para facilitar la resección o ahorrar parénquima hepático en los resecables de entrada. Otras opciones como el ALPPS o el trasplante hepático, prometedoras, quedan pendientes de los resultados de estudios ya en curso.

PALABRAS CLAVE: Metástasis hepáticas. Cirugía. Quimioterapia neoadyuvante. ALPPS.

EPIDEMIOLOGÍA

Cada año en EE. UU. se diagnostican aproximadamente 140.000 nuevos casos de carcinoma colorrectal (CCR). El CCR en el mundo representa el 9,7% de todos los cánceres, con 1,4 millones de casos nuevos cada año. Entre un 19-31% desarrollan metástasis hepáticas y entre un 23-38% desarrollan enfermedad extrahepática (1). En

ABSTRACT

Surgical resection is the only treatment with proven long-term survival improvement of patients having liver metastases of colorectal origin. Thus, patients who can benefit of a resection with curative intent must be carefully selected by means of hepatic CT or MRI, thoracic and pelvic CT as well as intraoperative ultrasound. PET is not recommended for every patient. Hepatectomy is not contraindicated by extrahepatic disease provided it can be resected with curative intent. Novel approaches such as staged hepatectomy, liver first resection or portal embolization have contributed to increase the number of patients amenable to surgery with curative intent.

Radiofrequency has not yet been accepted as a radical treatment but it can be used as an adjunct to surgical resection in the case of metastases especially difficult to resect.

Neoadjuvant chemotherapy is now considered essential to rescue unresectable cases and also to facilitate resections or spare parenchyma in up-front resectable cases.

Other options such as ALPPS or liver transplantation, although promising, are pending of the results of ongoing studies.

KEY WORDS: Liver metastases. Surgery. Neoadjuvant chemotherapy. ALPPS.

España, el CCR es la segunda neoplasia maligna más frecuente diagnosticada, así como la segunda causa de muerte por neoplasia maligna. Se diagnostican unos 22000 casos anuales, lo que representa el 12,7% de los tumores del sexo masculino (12.500 casos) y el 15% de los femeninos (9.500 casos). La incidencia en nuestro país se puede considerar alta en ambos sexos. La localización hepática es el sitio más común de enfermedad

a distancia en el cáncer colorrectal y se origina más frecuentemente en colon que en recto. La localización hepática exclusiva se estima en 7,6% de los CCR (2).

La resección quirúrgica es el único tratamiento que ha demostrado mejorar la supervivencia a largo plazo, si bien actualmente se prefiere un manejo multidisciplinar con tratamientos que combinan agentes sistémicos con tratamientos locoregionales (3). Durante los últimos años han existido importantes avances en tres áreas (oncología, radiología intervencionista y cirugía), que han hecho aumentar la tasa de resecabilidad entre un 20-30 %, con una supervivencia a los 5 años entre 35-50% (4).

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y DE ESTADIFICACIÓN

El diagnóstico de metástasis hepáticas de cáncer de colon (MHCC) depende fundamentalmente de las técnicas radiológicas. Todas ellas son complementarias.

La ecografía percutánea es el estudio más barato e inocuo, ya que no utiliza radiaciones ionizantes en la detección de metástasis hepáticas. Muestra las metástasis como imágenes nodulares, hiperecogénicas, con halo periférico. Su elevada sensibilidad se reduce a partir de lesiones menores de 2 cm.

La TAC abdominal muestra una sensibilidad para la detección de tumores malignos hepáticos del 80%, que asciende al 90% cuando los nódulos son mayores de 1 cm. Las metástasis se ven como lesiones focales hipocaptantes con definición variable de su contorno y periferia progresivamente hipercaptante ("signo del halo"). Por ello, es fundamental ver las lesiones en fase arterial y sobre todo en fase portal. Una lesión hipocaptante con signo del halo tiene unas cifras de valor predictivo positivo del 98% y una especificidad del 93% en la predicción de malignidad por esta técnica (5).

La RMN presenta una elevada resolución de contraste en tejidos blandos, variedad y versatilidad en las secuencias de pulso, información anatómica y bioquímica, adquisición volumétrica, sensibilidad al flujo hemático y medios de contraste y ausencia de radiación ionizante. El estudio del hígado tumoral se basa en un estudio dinámico con imágenes potenciadas en T1, con fases arterial, portal y de equilibrio. Esta técnica permite identificar lesiones benignas, especialmente hemangiomas, que con frecuencia es un hallazgo incidental en pacientes estudiados por sospecha de metástasis hepáticas (6).

La PET genera imágenes funciones-metabólicas de las neoplasias. Se basa en el aumento de captación de un isótopo de las células tumorales. Sin embargo, tiene un valor limitado para la localización anatómica y la descripción morfológica de las lesiones. Por esto, es de mayor utilidad la PET-TC, que es capaz de integrar la imagen funcional y anatómica e identificar o excluir metástasis hepáticas hasta en un 20% adicional de

pacientes. Su mayor utilidad en los pacientes afectados de metástasis hepáticas se define por una detección más exacta de enfermedad extrahepática que otras técnicas (7,8).

La ecografía intraoperatoria (EIO) presenta una sensibilidad y especificidad superior al 90%, aunque es muy dependiente del explorador, y es la que por sí sola tiene más rendimiento diagnóstico, incluso superior a la ecografía convencional, TAC helicoidal y palpación. Se precisa de una sonda especial en "T" y/o terminales para ecolaparoscopia. Las limitaciones fundamentales son las lesiones superficiales y los pacientes con hígado graso. Esta técnica detecta un 5-10% de las lesiones no vistas por la TAC o no palpables. Su valor fundamental es servir de guía anatómica para la resección y conseguir un adecuado margen quirúrgico. La combinación de la EIO y la palpación detectan virtualmente el 100% de las lesiones hepáticas. Hoy en día, se considera un estándar de calidad en la cirugía hepática. La ecografía con contraste ha demostrado detectar más lesiones que la EIO convencional (9) o que la RMN y TAC preoperatorios (10).

Un metaanálisis de 39 estudios que incluyó 3391 pacientes estimó la sensibilidad de TAC, RMN y PET en 74,4%, 80,3% y 81,4%, respectivamente (11). El Consenso Internacional Multidisciplinar de 2012 (3) recomienda realizar TAC o RMN hepática, en función de la disponibilidad y experiencia de cada centro, TAC torácico y pélvico, EIO para la evaluación de pacientes con metástasis hepáticas susceptibles de cirugía. Aunque reconoce que el PET puede aportar información adicional en algunos pacientes, no lo recomienda de forma generalizada.

La fluorescencia se trata de una técnica en desarrollo y se aplica durante el procedimiento quirúrgico. Tiene la posibilidad de diagnosticar metástasis de pocos milímetros. Facilita identificar los límites de resección. Permite la visualización intraoperatoria de metástasis sobre y bajo la superficie tisular gracias a la combinación de la tecnología de infrarrojos cercanos y la aplicación del colorante verde de indocianina. Los estudios reportan un aumento en la detección de metástasis no sospechadas en los estudios preoperatorios y una mayor supervivencia libre de recurrencia hepática y supervivencia global en comparación con los pacientes en quienes no se utilizó esta técnica, aunque sin diferencias estadísticamente significativas (12).

SELECCIÓN DE LOS PACIENTES PARA TRATAMIENTO QUIRÚRGICO. CRITERIOS DE RESECABILIDAD

La selección adecuada de los pacientes está en constante evolución y las indicaciones han ido ampliándose y modificándose, haciéndose cada vez más amplias (13). Las indicaciones convencionales para considerar la enfermedad resecable eran: menos de cuatro metástasis,

enfermedad unilobar, tamaño menor de 5 cm de la mayor lesión, margen de resección mayor de 1 cm, metástasis hepáticas metacrónicas, ausencia de metástasis pulmonares, etc. Sin embargo, con el empleo de tratamientos multidisciplinarios, aparecen nuevos criterios para establecer la resecabilidad.

Para la decisión de la resección de las metástasis, se han de tener en cuenta una serie de parámetros (14):

- La enfermedad debe ser completamente resecada. Una R0 tanto de los sitios de la enfermedad intra como extrahepática debe ser factible. La enfermedad extrahepática no contraindica la hepatectomía, siempre que sea posible su extirpación con criterios curativos (15,16).
- Por lo menos dos segmentos hepáticos adyacentes deben quedar respetados.
- El flujo vascular de entrada y salida así como el drenaje biliar a los segmentos residuales debe ser preservado.
- El volumen del hígado remanente tras la resección debe ser al menos 20% si el hígado es sano; 30-60% si presenta esteatosis, hepatitis o ha recibido quimioterapia; 40-70% en presencia de cirrosis.
- Estos nuevos criterios de resecabilidad dependen menos de los parámetros dogmáticos como el número de tumores, tamaño, ubicación y más en el juicio clínico (17,18).

Por supuesto, además debe tenerse en cuenta la comorbilidad del paciente y la experiencia de cada centro, aspectos que podrían influir en la decisión de tratar quirúrgicamente o por otros medios las metástasis de cada paciente.

INDICACIONES Y RESULTADOS DE NEOADYUVANCIA. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN METÁSTASIS RESECABLES. INFUSIÓN DE QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL

Teniendo en cuenta los conceptos mencionados de resecabilidad, hoy en día se busca aumentar el número de pacientes con MHCC susceptibles de resección. Por lo tanto, interesa aumentar o preservar la reserva hepática y disminuir preoperatoriamente el tamaño del tumor. Y es aquí donde entra en juego el papel de la QT neoadyuvante (3).

En este contexto, en metástasis resecables de inicio la QT preoperatoria no empeora la tasa de resección y podría ofrecer un aumento de la supervivencia libre de tumor. Hay que tener en cuenta que puede aumentar en cierto grado tanto la morbilidad como la mortalidad (19), especialmente en regímenes que incluyen irinotecán (20). Asimismo, reduce las laparotomías no terapéuticas, porque es capaz de tratar la enfermedad micrometastásica y se puede usar como un test de quimiosensibilidad, seleccionando a los pacientes no respondedores.

Un estudio randomizado demostró una mayor supervivencia libre de progresión con quimioterapia pre y

postoperatoria en comparación con cirugía sola (21). Posteriormente, un estudio retrospectivo multicéntrico no demostró beneficio en supervivencia global ni libre de progresión (22). Recientemente, un estudio prospectivo randomizado tampoco ha observado diferencias en supervivencia global entre la administración de FOLFOX4 perioperatorio y cirugía sola (23).

La QT sistémica preoperatoria tiene una clara indicación en casos inicialmente irresecables, gran tamaño de lesiones, multinodularidad, mala localización, etc., para intentar rescatar entre 33% y 60%, especialmente cuando a los regímenes quimioterápicos convencionales se añaden anticuerpos monoclonales como cetuximab, panitumumab o bevacizumab (3). En pacientes con enfermedad potencialmente resecable, se beneficiarían aquellos que presentan factores de mal pronóstico (24).

Otra opción terapéutica es la QT intraarterial hepática, que se basa en el principio de que las metástasis reciben su aporte sanguíneo de la arteria hepática, mientras que el parénquima sano lo recibe por vía portal. Teóricamente, con esta técnica se consiguen altas concentraciones intratumorales del fármaco, mientras que el parénquima sano queda preservado, y dado que el hígado ejerce un efecto de primer paso, se reduce la exposición sistémica al fármaco con lo que la toxicidad es menor. Se trata de una técnica compleja que requiere laparotomía para la colocación de una bomba implantable, en la que en muchas ocasiones se descubre enfermedad extrahepática. Además, tanto la colocación como el manejo no están exentos de problemas técnicos, por lo que no se considera un tratamiento estándar, y únicamente se usa en ensayos clínicos. Se han realizado diversos estudios con QT intraarterial hepática en pacientes con MHCC, y se aprecia un incremento de la tasa de respuestas, pero no de la supervivencia. Algunos casos irresecables pueden rescatarse mediante esta técnica, después del fracaso de la quimioterapia sistémica (25,26).

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA RADIOLÓGICA Y PATOLÓGICA

Para evaluar la respuesta radiológica de las lesiones hepáticas metastásicas, se recomiendan criterios estándar tales como RECIST (Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos) para evaluar la respuesta tumoral a agentes citotóxicos (3). Pueden no ser aplicables a agentes biológicos tales como bevacizumab, que tiene un mecanismo de acción citostático. En estos casos se ha descrito un sistema de evaluación radiológica basado en cambios morfológicos en las lesiones y no meramente en la reducción del diámetro tumoral. Esta clasificación ha mostrado mayor correlación con la respuesta patológica y la supervivencia que el RECIST (27).

Se han propuesto nuevos criterios morfológicos basados en pruebas de imagen (tanto TAC como RM), que pueden

predecir más estrechamente la respuesta patológica y la supervivencia prolongada en pacientes que reciben quimioterapia preoperatoria, con y sin bevacizumab (28). Sin embargo, estos requieren confirmación y validación por estudios de mayor peso, ya que siguen habiendo muchas lesiones metastásicas con respuesta completa radiológica que no tienen la misma respuesta a nivel patológico (29).

METASTASECTOMÍA HEPÁTICA EN PRESENCIA DE METÁSTASIS PULMONARES O PERITONEALES

Las metástasis pulmonares aparecen en aproximadamente un 10-20% de pacientes con cáncer colorrectal (30). Aunque la biología de dichas metástasis pulmonares no es muy bien conocida, son más comunes en pacientes con cáncer rectal y en pacientes con RAS mutado (31). Sin embargo, es muy poco frecuente la presencia de metástasis pulmonares sin enfermedad extratorácica, por lo que solamente unos pocos pacientes van a ser candidatos a la resección pulmonar (32).

Existe un mejor pronóstico en pacientes con metástasis única, intervalo libre de enfermedad mayor de 36 meses y niveles preoperatorios normales de CEA, así como ausencia de invasión hiliar y/o ganglionar mediastínica tras la cirugía (32).

En caso de enfermedad metastásica resecable tanto a nivel hepático como pulmonar, la resección quirúrgica debe ser secuencial y habitualmente comenzando por el hígado (33). Estos pacientes, aun teniendo peor pronóstico que los que presentan metástasis hepáticas exclusivas, tienen mejor pronóstico que otras localizaciones extrahepáticas (13) y en caso de nueva aparición de metástasis, la re-resección está indicada en algunos casos.

El peritoneo es uno de los lugares más frecuentes de implantes metastásicos en pacientes con cáncer colorrectal y hasta hace muy poco tiempo estaba asociado a un pronóstico infausto (34). En caso de asociarse también metástasis hepáticas, en la actualidad hay controversia si el pronóstico empeora o no. Por un lado, hay estudios que muestran la resección hepática asociada como un factor de peor pronóstico para estos pacientes (35), pero hay también resultados publicados que muestran que la asociación de resección quirúrgica combinada de las metástasis hepáticas y peritoneales puede tener tasas de supervivencias a los cinco años de hasta el 25% (36). En cualquier caso, como ya se indicó anteriormente, la enfermedad extrahepática no contraindica la hepatectomía, siempre que sea posible su extirpación con criterios curativos (15,16).

RESECCIÓN SIMULTÁNEA O DIFERIDA EN METÁSTASIS SINCRÓNICAS

Aproximadamente un 15% de pacientes con cáncer colorrectal presentan metástasis hepáticas sincrónicas.

Esto constituye un problema a la hora de decidir si realizar resección simultánea del tumor primario y de las metástasis, comenzar por el tumor primario o por las metástasis hepáticas (abordaje secuencial inverso).

La resección simultánea del tumor primario y de la enfermedad metastásica hepática sería la mejor opción desde el punto de vista del paciente y, aunque no hay estudios de peso que lo confirmen, una opción razonable de resección en un solo tiempo sería en aquellos pacientes con metástasis hepáticas de un cáncer de colon y no de recto –por su mayor morbimortalidad–, y con un número limitado de metástasis (3).

En el caso de enfermedad hepática metastásica que requiera resecciones mayores o en dos tiempos, es importante valorar si la tumoración primaria produce síntomas o no de cara a la decisión del orden terapéutico (37), incluso combinándolo con ciclos de quimioterapia neoadyuvante (38).

RESECCIÓN HEPÁTICA

La resección hepática sigue siendo una de las principales opciones curativas disponibles del manejo multimodal para pacientes con MHCC. La supervivencia a largo plazo es superior en caso de resección completa de las MHCC identificadas con bordes microscópicamente libres (R0) que en caso de los bordes afectados (R1) (39). Sin embargo, como ya se ha señalado, la distinción pronóstica entre R0 y R1 (margen microscópicamente positivo) está disminuyendo actualmente con los modernos tratamientos de quimioterapia sistémica (18). Por tanto, cuando se evalúa la posibilidad de tratamiento quirúrgico debe ser posible realizar una resección completa de todas las lesiones con bordes microscópicos libres, además de preservar un remanente hepático funcional suficiente que implica un volumen hepático mayor del 20% (más de un sector) en pacientes sin enfermedad hepática subyacente (40), con vascularización hepática aferente y eferente y un sistema biliar que se pueda mantener con o sin reconstrucción. En caso de disfunción hepática subyacente, el futuro remanente hepático debe ser mayor: 40% para la cirrosis sin hipertensión portal, 30% después de la quimioterapia sistémica (41,42).

EVALUACIÓN DEL FUTURO VOLUMEN REMANENTE HEPÁTICO

La hepatectomía mayor o extendida puede conducir a un futuro remanente hepático inadecuado asociado con riesgo de insuficiencia hepática y mortalidad, por lo que es necesario evaluar la viabilidad de la resección mediante el cálculo del volumen del futuro remanente hepático. Planificar la resecabilidad implica el estudio por medio de pruebas de imagen –TAC o RMN asistidas de programas informáticos específicos– para evaluar los

volúmenes hepáticos total y parcial. Este es un paso primordial para asegurar un volumen funcional óptimo con la ayuda de una volumetría hepática y correlacionar con el área de superficie corporal del paciente (43), teniendo en cuenta las variaciones anatómicas, ya que el tamaño de los lóbulos hepáticos derecho e izquierdo varía considerablemente entre los pacientes (44).

EVALUACIÓN INTRAOPERATORIA

El estándar de referencia para la detección de metástasis hepáticas es la ecografía intraoperatoria (EIO), combinada con exploración quirúrgica, típicamente realizada en el momento de la cirugía hepática, consistente en una cuidadosa inspección y palpación hepática, después de una adecuada movilización del órgano. EIO puede alterar el plan quirúrgico preoperatorio. En una comparación entre EIO y TC helicoidal en 250 pacientes sometidos a resección quirúrgica, la EIO detectó tumores adicionales en el 27% de los pacientes (45). La EIO mejora con el uso de contraste, pero los avances en las pruebas de imagen como la resonancia magnética y la tomografía multidetector reducen la utilidad de la EIO, que sigue siendo observador dependiente (41).

RESECCIONES AMPLIADAS

Los volúmenes remanentes insuficientes o límites no impiden por sí mismos la resección hepática. Estos hallazgos requieren programar estrategias para aumentar el volumen remanente como la embolización portal (EP) o diversos tipos de resección hepática en varios tiempos o por etapas, aunque si las lesiones y la anatomía lo permiten, se prefieren las resecciones múltiples que preserven parénquima hepático, ya que el tipo de resección hepática anatómica o no anatómica tienen un perfil comparable de seguridad y eficacia (46,47). Las primeras podrían teóricamente extirpar más enfermedad y conseguir más bordes libres de tumor, pero harían más difíciles futuras resecciones en caso de recidivas repetidas. Una revisión sistemática reciente muestra que la resección no anatómica no se asocia a más bordes positivos ni a peor supervivencia a largo plazo que la resección anatómica (47).

HEPATECTOMÍA EN ETAPAS Y EMBOLIZACIÓN PORTAL (EP)

Se ha propuesto un enfoque de hepatectomía en etapas en pacientes con metástasis hepáticas bilobares inicialmente no resecables que responden a la quimioterapia sistémica. La mayoría de estos pacientes tienen metástasis sincrónicas en el momento de la presentación. Además, un lado del hígado suele estar menos afectado que el otro y el futuro remanente hepático (FRH) suele ser

pequeño. En estos pacientes, una resección limitada (no anatómica) podría eliminar las lesiones del lado menos afectado del hígado —el FRH—, asociando a una ligadura o EP en la porción hepática no remanente, más afectada, destinada a ser extirpada en el segundo tiempo.

La EP puede realizarse por vía percutánea transhepática. Parece que la EP es más efectiva en la inducción de hipertrofia contralateral que la ligadura portal (48,49). La EP induce cierto grado de destrucción tumoral, pero sobre todo, induce la hipertrofia del lóbulo contralateral. Es importante asegurarse de la extirpación de todos los nódulos tumorales del lóbulo no embolizado, pues en caso contrario también se estimularía su crecimiento (50).

Tras confirmar la hipertrofia del FRH, se realiza la segunda etapa de resección hepática contralateral. Hasta dos tercios de los pacientes con un futuro remanente hepático insuficiente han podido soportar una hepatectomía derecha ampliada tras EP, con una supervivencia comparable a pacientes sin EP (51). En una revisión sistemática sobre el tema se incluyeron 10 estudios con un total de 459 pacientes en su análisis. En 77% de los pacientes se realizó la segunda etapa, y la supervivencia media de esta cohorte fue de 37 meses (52).

En pacientes en quienes la EP no ha inducido una suficiente hipertrofia del FRH, se ha propuesto la embolización de las venas suprahepáticas homolaterales (53).

Liver-first approach

Los pacientes con MHCC sincrónicas tienen menor supervivencia que aquellos con MHCC metacrónicas (24). Actualmente, sigue habiendo controversia sobre el mejor enfoque es la secuencia en un paciente con cáncer colorrectal y resección de metástasis hepáticas sincrónicas.

Aunque en algunos casos, como ya se ha comentado, pueden abordarse el tumor primario y las metástasis en un mismo tiempo quirúrgico, la estrategia tradicional para los pacientes con MHCC y un primario sincrónico resecable es un enfoque de dos etapas que incluye la resección del cáncer colorrectal, seguida de quimioterapia y resección hepática posterior de las MHCC. Una desventaja de este enfoque es la progresión de la enfermedad de MHCC entre la cirugía colorrectal y hepática con posibilidad de que las MHCC se transformen en irresecables (54).

En un metaanálisis (55) que comparó los enfoques clásicos (el colon primero y combinado) y el hígado primero, se incluyeron 18 estudios con 3.605 pacientes en la revisión. La supervivencia global a 5 años no mostró diferencias significativas entre las tres estrategias quirúrgicas. Además, la mortalidad perioperatoria entre las tres estrategias no mostró diferencias significativas. Una revisión sistemática sugirió que las tres estrategias quirúrgicas tienen resultados similares (56).

ALPPS

La ausencia de regeneración hepática adecuada y/o la progresión tumoral son causas importantes de fracaso del abordaje quirúrgico de los tumores hepáticos. Existe un nuevo concepto técnico, basado en la partición hepática y ligadura portal (*ALPPS: Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy*), que ha demostrado una hipertrofia acelerada del FRH en menor tiempo, lo que supone una gran ventaja en las resecciones hepáticas que necesitan dos tiempos (57).

Aunque conceptualmente interesante, el paciente está expuesto a un riesgo quirúrgico adicional. El ALPPS se asocia con alta morbimortalidad en la mayoría de las series. Se ha sugerido que este enfoque solo debe utilizarse en pacientes altamente seleccionados. Puede tener un papel en el tratamiento de los pacientes que no muestran una adecuada respuesta a la EP preoperatoria. Cuando se indique, el procedimiento debe realizarse en centros con experiencia en ALPPS.

En una revisión retrospectiva, comparando los resultados de ALPPS vs. EP, significativamente más pacientes lograron una resección completa en el grupo ALPPS (83 vs. 66 %). La tasa de crecimiento hepático fue 11 veces mayor con ALPPS (34,8 ml / día frente a 3 ml / día). No hubo diferencias en la recidiva tumoral al año 54% vs. 52% (58).

TRASPLANTE HEPÁTICO (TH)

El éxito del TH en el tratamiento de los tumores hepáticos primarios ha dado lugar a un renovado interés en su papel como un tratamiento para tumores hepáticos secundarios (59). La hepatectomía total seguida de TH para enfermedad metastásica hepática es una opción terapéutica potencialmente curativa. Una resección hepática satisfactoria se asocia a tasas de supervivencia global a 5 años de 16-74% (4). En un estudio piloto noruego, el TH en caso de MHCC obtuvo tasas de supervivencia global a 1, 3 y 5 años de 96%, 70% y 60%, respectivamente (60). Los parámetros que resultaron favorables para la supervivencia fueron: diámetro del MHCC < 55 mm, intervalo > 2 años entre operaciones colorrectales y el trasplante, antígeno carcinoembrionario pre-trasplante < 80 ng / ml y enfermedad estable con quimioterapia. Con el tratamiento quirúrgico agresivo de las recurrencias, 8 de 21 pacientes estaban vivos de 4 a 8 años después del TH y los cuatro con CLM metacrónicas estaban vivos 5-8 años después del trasplante. Estos resultados son superiores a los obtenidos con el tratamiento convencional en pacientes similares. Los resultados de este estudio piloto de TH deben ser interpretados con precaución debido al pequeño número de pacientes, a la ausencia de un grupo de control y a la alta tasa de recaída con metástasis pulmonares.

Es obvio que la limitada disponibilidad de donantes hepáticos necesita consideración cuidadosa, especialmente cuando se compara con el gran número de pacientes con MHCC no resecables.

SEGUIMIENTO Y RESECCIÓN DE METÁSTASIS RECURRENTES

La mayoría de los pacientes con MHCC resecadas desarrollarán recidivas en el hígado y el pulmón, que podrían ser potencialmente tratadas con nuevas resecciones.

El hígado presenta una recurrencia aproximada de 35 a 40% (61-63). Se han publicado tasas de supervivencia a cinco años de hasta 43% después de la re-resección hepática por una segunda recidiva, con morbimortalidad perioperatoria aceptable (63).

Aunque no se han realizado ensayos aleatorios para probar su beneficio, la resección hepática repetida puede considerarse en pacientes seleccionados que recurren en el hígado sin evidencia de enfermedad extrahepática y un buen estado general. Se ha observado que las tasas de mortalidad perioperatoria fueron menores de 5%, y las tasas de supervivencia global oscilaron entre 51 y 34% a los 3 a 5 años respectivamente (64).

RADIOFRECUENCIA

Aparte de su uso como tratamiento paliativo, se ha propuesto la radiofrecuencia (RF) como tratamiento con intención curativa. Un estudio realizado en metástasis resecables comparó la RF con la resección, observando una significativa mayor recidiva local en el grupo tratado con RF, con una recidiva sistémica, supervivencia global y libre de enfermedad similares (65). Otro estudio mostró resultados favorables a la resección, pero sin diferencias estadísticamente significativas (66). Una revisión sistemática concluyó que no hay evidencias suficientes para recomendar la RF como un tratamiento oncológico radical de las MHCC (67). La RF se ha demostrado efectiva en el control local de las metástasis irresecables (68).

Además, se ha empleado la RF combinada con resección en localizaciones especialmente difíciles, con resultados comparables en supervivencia global, libre de enfermedad y supervivencia libre de enfermedad intrahepática (69).

TRATAMIENTO ADYUVANTE

Todos los pacientes a los que se les ha realizado una resección completa de la enfermedad metastásica hepática debieran ser valorados para tratamiento quimioterápico adyuvante.

En los pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante ya se habrá si hubo respuesta o no a un tratamiento determinado para decidir si continuamos con el mismo régimen o este debe cambiarse (38).

En general, se acepta el uso de quimioterapia sistémica perioperatoria durante seis meses en los pacientes con resección completa de las metástasis hepáticas (3,14), considerando los regímenes con FOLFOX solo o XELOX los más adecuados para estos pacientes (70).

FACTORES PRONÓSTICOS. VALOR DE LA RESECCIÓN R0

La comunidad quirúrgica ha optado clásicamente por los márgenes de resección de 10 mm o más para minimizar la recurrencia local y optimizar la supervivencia global (71). Sin embargo, los avances en el instrumental quirúrgico y el desarrollo de técnicas ablativas intraoperatorias han llevado a múltiples grupos a revisar este requisito de 10 mm (72), y para la resección de MHCC, algunos autores han sugerido que un margen negativo de tan solo 1 mm (en comparación con un margen tradicional de 1 cm) es adecuado, aunque sigue siendo controvertido (73). Hay estudios que evalúan los resultados utilizando márgenes mayores o menores según tengan una mayor proporción de pacientes para quienes se utilizó un margen menor debido a múltiples metástasis o enfermedad colorrectal sincrónica (71).

Incluso en caso de resecciones R1, se ha demostrado que la quimioterapia adyuvante puede acercar la supervivencia global de estos pacientes a los que tuvieron una resección R0 (18), especialmente en pacientes que han recibido bevacizumab (74).

RESULTADOS DE LA RESECCIÓN QUIRÚRGICA

Un meta-análisis reciente basado (4) en 60 estudios muestra una cifra de supervivencia a 5 años de 38% (16-74%) y a 10 años de 26% (9-69%), con una mediana de supervivencia de 43,2 meses (20,5-87,6).

En el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander (HUMV), los resultados de una serie de 256 pacientes consecutivos intervenidos con intención curativa mostraron una supervivencia actuarial a 5 años de 48,8% (mediana 58 meses; IC 95%: 23,1-92,9). En el grupo de los 252 pacientes en quienes finalmente pudieron ser extirpadas las metástasis se observó una supervivencia actuarial a 5 años de 51% (mediana 62 meses; IC 95%: 30,5-93,5) (Fig. 1).

CONCLUSIONES

En conclusión, la extirpación quirúrgica de las MHCC continúa siendo el pilar esencial del tratamiento. Nuevos

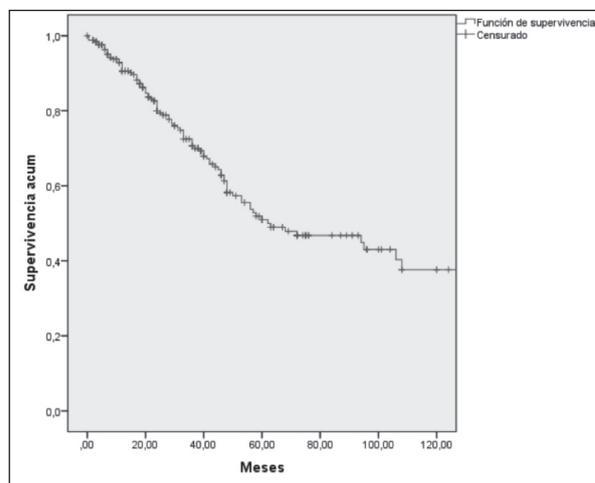


Fig. 1. Supervivencia global de pacientes con metástasis extirpadas en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander).

abordajes como la resección en dos tiempos, la resección de las metástasis antes que la del primario o la embolización portal han contribuido a aumentar el número de pacientes susceptibles de cirugía con intención curativa. La quimioterapia neoadyuvante es ahora esencial, tanto para rescatar casos inicialmente irresecables como para facilitar la resección o ahorrar parénquima hepático en los resecables de entrada. Otras opciones como el ALPPS o el trasplante hepático, prometedoras, quedan pendientes de los resultados de estudios ya en curso.

CORRESPONDENCIA:

Juan Carlos Rodríguez Sanjuán
Servicio de Cirugía General
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Avda. Marqués de Valdecilla, s/n
39008 Santander
e-mail: cgdrrsj@humv.es

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. GLOBOCAN 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
2. Qiu M, Hu J, Yang D, et al. Pattern of distant metastases in colorectal cancer: a SEER based study. *Oncotarget* 2015;6:38658-66.
3. Adam R, De Gramont A, Figueras J, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist* 2012;17:1225-1239.
4. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012;4:283-301.
5. Valls C, Andía E, Sánchez A, et al. Hepatic metastases from colorectal cancer: preoperative detection and assessment of resectability with CT. *Radiology* 2001;218:55-60.

6. Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging and PET for diagnosis Meta-analysis. *Radiology* 2005;237:123-31.
7. Ramos E, Martínez M, Gámez C, et al. Utilidad de la PET-TC en la estadificación previa a la cirugía por metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. *Cir Esp* 2008;84:71-7.
8. Strasberg SM, Dehdashti F. Role of FDG-PET staging in selecting the optimum patient for hepatic resection of metastases colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2010;102(8):955-9.
9. Chami L, Lassau N, Malka D, et al. Benefits of contrast-enhanced sonography for the detection of liver lesions: Comparison with histologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:683-90.
10. Leen E, Ceccotti P, Moug SJ, et al. Potential value of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for metastases: An essential investigation before resection? *Ann Surg* 2006;243:236-40.
11. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: A meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* 2010;257:674-84.
12. Handgraaf HJM, Boogerd LSF, Höppener DJ, et al. Long-term follow-up after near-infrared fluorescence-guided resection of colorectal liver metastases: A retrospective multicenter analysis. *Eur J Surg Oncol* 2017 (in press). DOI: 10.1016/j.ejso.2017.04.016
13. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, et al. Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2011;253(2):349-59.
14. NCCN: National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer. Version 2.2017. Available at: www.nccn.org
15. Hadden WJ, de Reuver PR, Brown K, et al. Resection of colorectal liver metastases and extra-hepatic disease: a systematic review and proportional metaanalysis of survival outcomes. *HPB* 2016;18:209-20.
16. Allard MA, Adam R, Ruiz A, et al. Is unexpected peritoneal carcinomatosis still a contraindication for resection of colorectal liver metastases? Combined resection of colorectal liver metastases with peritoneal deposits discovered intra-operatively. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:981-7.
17. Adam R, Hoti E, Bredt LC. Estrategias oncoquirúrgicas en el cáncer hepático metastásico. *Cir Esp* 2011;89(1):10-9.
18. De Hass RJ, Wicherts DA, Andreani P, et al. Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short and long term outcomes after hepatic resection. *Ann Surg* 2011;253:1069-79.
19. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, et al. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2007;94:274-8.
20. Vauthey JN, Pawlik TM, Dario Ribero D, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006;24813:2065-72.
21. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): A randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007-16.
22. Adam R, Bhangui P, Poston G, et al. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? *Ann Surg* 2010;252(5):774-87.
23. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1208-15.
24. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 1999;230(3):309-21.
25. Goéré D, Deshaies I, De Baere T, et al. Prolonged survival of initially unresectable hepatic colorectal cancer patients treated with hepatic arterial infusion of oxaliplatin followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2010;251(4):686-91.
26. Bouchahda M, Adam R, Giacchetti S, et al. Rescue chemotherapy using multidrug chronomodulated hepatic arterial infusion for patients with heavily pretreated metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2009;115:4990-9.
27. Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, et al. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *JAMA* 2009;302(21):2338-44.
28. Shindoh J, Loyer EM, Kopetz S, et al. Optimal morphologic response to preoperative chemotherapy: an alternate outcome end point before resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2012;30836:4566-72.
29. Owen JW, Fowler KJ, Doyle MB, et al. Colorectal liver metastases: disappearing lesions in the era of Eovist hepatobiliary magnetic resonance imaging. *HPB* 2016;18(3):296-303.
30. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The international registry of lung metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;11381:37-49.
31. Moorcraft SY, Ladas G, Bowcock A, et al. Management of resectable colorectal lung metastases. *Clin Exp Metastasis* 2016;33:285-96.
32. Zisis C, Tsakiridis K, Kougioumtzi I, et al. The management of the advanced colorectal cancer: management of the pulmonary disease. *J Thorac Dis* 2013;5(S4):S383-88.
33. Mahmoud N, Bullard K. Metastasectomy for stage IV colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2010;53(7):1080-92.
34. Segelman J, Granath F, Holm T, et al. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from cancer colorectal. *Br Journal Surg* 2012;99(5):699-705.
35. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010;28(1):63-8.
36. Hwang M, Jayakrishnan TT, Green DE, et al. Systematic review of outcomes of patients undergoing resection for colorectal liver metastases in the setting of extra hepatic disease. *Eur J Cancer* 2014;50:1747-57.
37. Gruenberger T, Beets G, Van Laethem JL, et al. Treatment sequence of synchronously (liver) metastasized colon cancer. *Dig Liver Dis* 2016;48(10):1119-23.
38. Kemeny N. The management of resectable and unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Curr Opin Oncol* 2010;2284:364-73.
39. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006;94(7):982-99.
40. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, et al. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg* 2009;250(4):540-8.
41. Adams RB, Aloia TA, Loyer E, et al. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2013;15:91-103.
42. Shindoh J, Tzeng CW, Aloia TA, et al. Optimal future liver remnant in patients treated with extensive preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2013;20(8):2493-500.
43. Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery* 2000;127(5):512-9.
44. Ribero D, Chun YS, Vauthey JN. Standardized liver volumetry for portal vein embolization. *Semin Intervent Radiol* 2008;25(2):104-9.
45. Scaife CL, Ng CS, Ellis LM, et al. Accuracy of preoperative imaging of hepatic tumors with helical computed tomography. *Ann Surg Oncol* 2006;4:542-6.

46. Agrawal S, Belghiti J. Oncologic resection for malignant tumors of the liver. *Ann Surg* 2011;253(4):656-65.
47. Moris D, Ronnekleiv-Kelly S, Rahnama-Azar AA, et al. Parenchymal-sparing versus anatomic liver resection for colorectal liver metastases: A systematic review. *J Gastrointest Surg* 2017;21(6):1076-85.
48. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection. A meta-analysis. *Ann Surg* 2008;247:49-57.
49. Iida H, Aihara T, Ikuta S, et al. Comparison of percutaneous transhepatic portal vein embolization and unilateral portal vein ligation. *World J Gastroenterol* 2012;21(19):2371-6.
50. Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, et al. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology* 2001;34:267-72.
51. Shindoh J, Tzeng CW, Aloia TA, et al. Portal vein embolization improves rate of resection of extensive colorectal liver metastases without worsening survival. *Br J Surg* 2013;100:1777-83.
52. Lam VW, Laurence JM, Johnston E, et al. A systematic review of two-stage hepatectomy in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)* 2013;15:483-91.
53. Hwang S, Ha TY, Ko GY, et al. Preoperative Sequential Portal and Hepatic Vein Embolization in Patients with Hepatobiliary Malignancy. *World J Surg* 2015;39(12):2990-8.
54. Mentha G, Majno PE, Andres A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg* 2006;93:872-8.
55. Kelly ME, Spolverato G, Lê GN, et al. Synchronous colorectal liver metastasis: a network meta-analysis review comparing classical, combined, and liver-first surgical strategies. *Surg Oncol* 2015;111:341-51.
56. Lykoudis PM, O'Reilly D, Nastos K, et al. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2014;101:605-12.
57. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg* 2012;255:405-14.
58. Schadde E, Ardiles V, Slankamenac K, et al. ALPPS offers a better chance of complete resection in patients with primarily unresectable liver tumors compared with conventional-staged hepatectomies: results of a multicenter analysis. *World J Surg* 2014;38:1510-9.
59. Foss A, Lerut JP. Liver transplantation for metastatic liver malignancies. *Curr Opin Organ Transplant* 2014;19:235-44.
60. Hagness M, Foss A, Line PD, et al. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2013;257:800-6.
61. Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986;100:278-84.
62. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-46.
63. Gomez D, Sangha VK, Morris-Stiff G, et al. Outcomes of intensive surveillance after resection of hepatic colorectal metastases. *Br J Surg* 2010;97:1552-60.
64. Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W, et al. Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis. *Ann Surg* 2002;235:863-71.
65. Otto G, Düber C, Hoppe-Lotichius M, et al. Radiofrequency ablation as first-line treatment in patients with early colorectal liver metastases amenable to surgery. *Ann Surg* 2010;251:796-803.
66. Aliyev S, Agcaoglu O, Aksoy E, et al. Efficacy of laparoscopic radiofrequency ablation for the treatment of patients with small solitary colorectal liver metastasis. *Surgery* 2013;154:556-62.
67. Cirocchi R, Trastulli S, Boselli C, et al. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD006317.
68. Valls C, Ramos E, Leiva D, et al. Safety and efficacy of ultrasound-guided radiofrequency ablation of recurrent colorectal cancer liver metastases after hepatectomy. *Scand J Surg* 2015;104:169-75.
69. Imai K, Allard MA, Castro Benitez C, et al. Long-term outcomes of radiofrequency ablation combined with hepatectomy compared with hepatectomy alone for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2017;104:570-9.
70. O'Neill BH, Goldberg RM. What is the standard chemotherapy for colorectal patients with resectable liver metastases? *Nat Clin Pract Oncol* 2009;6:14-6.
71. Cucchetti A, Ercolani G, Cescon M, et al. Impact of sub-centimeter margin on outcome after hepatic resection for colorectal metastases: a meta-regression approach. *Surgery* 2012;151:692-9.
72. Viganò L, Capussotti L, Lapointe R, et al. Early recurrence after liver resection for colorectal metastases: risk factors, prognosis, and treatment. A LiverMetSurvey-based study of 6,025 patients. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1276-86.
73. Hamady ZZ, Lodge JP, Welsh FK, et al. One-millimeter cancer-free margin is curative for colorectal liver metastases: a propensity score case-match approach. *Ann Surg* 2014;259:543-8.
74. Sasaki K, Margonis GA, Andreatos N, et al. Prognostic impact of margin status in liver resections for colorectal metastases after bevacizumab. *Br J Surg* 2017;104:926-35.

Tratamiento médico para el manejo integral de las metástasis hepáticas en cáncer colorrectal

I. GALLEGO GALLEGO, G. GARCÍA GONZÁLEZ, L. ORTEGA MORÁN, G. TORRES PÉREZ-SOLERO, P. GARCÍA ALFONSO, A. J. MUÑOZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

RESUMEN

El hígado es la localización metastásica más frecuente en los pacientes diagnosticados de cáncer de colon. Para aquellos que presentan metástasis hepáticas técnicamente reseccables, la intención del tratamiento es curativa con el objetivo de conseguir una resección completa (R0), con supervivencia a 10 años que alcanza el 20-30%. La mayoría de los pacientes metastásicos tienen enfermedad irreseccable. Sin embargo, para aquellos con afectación limitada al hígado, el tratamiento quimioterápico está incrementando las tasas de reseccabilidad en pacientes seleccionados. No está claro cuál es la mejor combinación terapéutica dado que pocos ensayos clínicos lo han evaluado.

PALABRAS CLAVE: Metástasis hepáticas. Cáncer colorrectal. Tratamiento médico. Tasa de resecciones.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente entre un 50-60% de pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal desarrollarán metástasis a distancia (1). La enfermedad metastásica con mayor frecuencia tiene una presentación metacrónica. Estudios indican que la afectación sincrónica se asocia con peor pronóstico (2). El hígado es el principal lugar metastásico, siendo en la mayoría de los pacientes (80-90%) una enfermedad irreseccable (3).

La resección quirúrgica de las metástasis hepáticas (R0) es un tratamiento potencialmente curativo y, por tanto, siempre que sea posible, será el tratamiento de elección. Estudios han reportado que la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años es del 20% en pacientes sometidos a cirugía hepática (4). Un metaanálisis reciente reportó una mediana de supervivencia a los

ABSTRACT

The liver is the most common metastatic location in patients diagnosed with colon cancer. The primary goal for patients who present with technically resectable liver metastases is clearly cure, with the primary goal R0 resection. The majority of patients diagnosed with metastatic colorectal disease have unresectable disease. However, for those with liver-limited unresectable disease chemotherapy is being increasingly considered in highly selected cases in an attempt to downsize colorectal metastases and convert them to a resectable status. There is uncertainty surrounding the best combination to use as only few trials have addressed this specifically.

KEY WORDS: Liver metastases. Colorectal cancer. Medical treatment. Resection rate.

5 años de un 38% (5). Además estudios retrospectivos y metaanálisis han mostrado que la tasa de SG a los 5 años en pacientes con metástasis hepáticas aisladas es del 71% tras la resección (6).

Los criterios de reseccabilidad no están estandarizados y varían en función de la experiencia del equipo multidisciplinar. No quedan limitados por número, tamaño o afectación bilobar, sino que influye más la posibilidad técnica de conseguir una cirugía R0 con suficiente remanente hepático (> 30%) así como de la presencia de enfermedad extrahepática y las comorbilidades del paciente (7).

Existen técnicas locales para el tratamiento de las metástasis hepáticas en caso de que no puedan reseccarse quirúrgicamente, como son la radiofrecuencia, la administración de quimioterapia intraarterial, el tratamiento con radioterapia estereotáxica, así como la radioemboli-

zación con Ytrio-90. Son alternativas idóneas de cara a poder realizar cirugías R0 con suficiente remanente hepático. Además de las técnicas locales, el tratamiento sistémico juega un papel esencial en los diferentes escenarios posibles: terapia adyuvante y neoadyuvante de lesiones metastásicas resecables y también en la terapia de conversión de lesiones inicialmente irresecables. Debido al desarrollo de las técnicas quirúrgicas y de control local y a la mejora del tratamiento sistémico, los resultados de los pacientes con CCR metastásico han mejorado en los últimos años.

ENFERMEDAD HEPÁTICA INICIALMENTE RESECABLE: TRATAMIENTO NEOADYUVANTE Y ADYUVANTE

Existen diferentes alternativas de tratamiento neoadyuvante y adyuvante en la enfermedad hepática inicialmente resecable. Por ejemplo, se puede administrar FOLFOX bisemanal durante 6 meses de manera adyuvante o 3 ciclos con carácter neoadyuvante seguidos de otros 3 ciclos adyuvantes con cirugía de intervalo. En estos pacientes el esquema de quimioterapia FOLFOX ha demostrado mejorar la SLP un 7-8% a los 3 años aunque la SG no es significativamente más larga (8).

Los estudios realizados en el contexto adyuvante presentan numerosos defectos. Sin embargo, la evidencia actual sugiere que 6 meses de FOLFOX post o perioperatorio podría mejorar los resultados en pacientes que no hayan progresado a quimioterapia basada en oxaliplatino en los primeros 12 meses tras la administración de la misma con carácter adyuvante en los estadios II y III del CCR. La decisión final estará influida por la presentación sincrónica o metacrónica de la enfermedad, así como por el número y tamaño de las metástasis y la biología de la enfermedad. La adición de tratamientos biológicos a la quimioterapia citotóxica en este contexto no mejora los resultados (9).

“TERAPIA DE CONVERSIÓN” DE ENFERMEDAD HEPÁTICA IRRESECABLE

La mayoría de los pacientes con metástasis hepáticas presentan una enfermedad irresecable. En estos casos, el tratamiento quimioterápico ha incrementado las tasas de resección en pacientes seleccionados con enfermedad hepática inicialmente irresecable, lo que se denomina terapia de conversión (10). La supervivencia es ligeramente menor en pacientes con CCRm sometidos a terapia de conversión seguida de cirugía que en aquellos con enfermedad resecable de entrada. Sin embargo, es mucho mejor que en los casos en los que no se realiza resección quirúrgica (11). El tratamiento sistémico se basa en quimioterapia asociada a agentes biológicos, que se detallarán a continuación. Generalmente se recomien-

da el tratamiento quirúrgico de manera idónea a las 3-4 semanas del tratamiento con quimioterapia citotóxica y anti-EGFR y a las 6 semanas de la administración de bevacizumab.

El tratamiento quirúrgico ha de ser tan pronto como sea técnicamente posible para de esta manera no incrementar la toxicidad hepática por los agentes sistémicos y la morbilidad postoperatoria.

TRATAMIENTO ANTI-EGFR

CETUXIMAB

Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que inhibe las vías de señalización intracelulares encargadas de regular la proliferación celular (12). La última versión de las guías NCCN y ESMO recomiendan el uso de cetuximab asociado a quimioterapia exclusivamente en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) sin mutaciones en los exones 2,3 y 4 de KRAS y NRAS (*RAS total wild type*). La evidencia actual sugiere que el beneficio de esta terapia en pacientes con mutaciones de BRAF parece ser más limitado (13,14).

El ensayo clínico fase III CRYSTAL comparó FOLFIRI con o sin cetuximab en primera línea. El estudio fue positivo para su objetivo primario, la supervivencia libre de progresión (SLP), siendo esta discretamente superior para el brazo de la combinación (8,9 m vs. 8 m; HR 0,85, IC 95% 0,72-0,99; $p = 0,048$). Además, la adición de cetuximab se asoció con aumento de la tasa de repuestas (TR) (46,9% vs. 38,7%; OR 1,40, IC 95% 1,12-1,77; $p = 0,004$), cirugía de metástasis (7% vs. 3,7%) y resecciones R0 (4,8% vs. 1,7%; OR 3,02, IC 95% 1,45-6,27; $p = 0,002$). No se objetivaron diferencias en cuanto a la supervivencia global (SG) (19,9 m vs. 18,6 m; HR 0,93, IC 95% 0,81-1,07; $p = 0,31$) (15). En un análisis retrospectivo posterior, en el subgrupo de pacientes RAS nativo, la adición de cetuximab se asoció con un aumento de la SG (28,4 m vs. 20,2 m; HR 0,69, IC 95% 0,54-0,88, $p = 0,0024$), SLP (11,4 m vs. 8,4 m; HR 0,56, IC 95% 0,41-0,76; $p < 0,001$) y TR (66,3% vs. 38,6%; OR 3,11, IC 95% 2,03-4,78; $p < 0,001$) (16). Refiriéndonos a pacientes con enfermedad limitada al hígado, la asociación de cetuximab se relacionó con un aumento de la TR (83,7% vs. 37%; OR 8,99, IC 95% 3,17-25,52) y SLP (14 m vs. 8,1 m; HR 0,21, IC 95% 0,09-0,49). Además, se objetivó un aumento de las resecciones R0 no estadísticamente significativo (16,3% vs. 6,5%; OR 2,68, IC 95% 0,63-11,43). No hubo diferencias en SG (29,8 m vs. 29,5 m; HR 0,6, IC 95% 0,38-1,10). Estos resultados deben interpretarse con precaución dado el pequeño número de pacientes incluidos en el análisis. Además debe tenerse en cuenta que el ensayo clínico CRYSTAL finalizó antes de la generalización de los comités multidisciplinares, lo

que ha podido influir en el número de pacientes candidatas a cirugía y, consecuentemente, en la SG (17).

La evidencia a favor de la asociación de cetuximab con esquemas de quimioterapia basados en oxaliplatino es más conflictiva. En el ensayo clínico fase II OPUS se comparó FOLFOX-4 con o sin cetuximab en primera línea. En los pacientes KRAS nativo (exón 2), la adición de cetuximab se asoció con un aumento de la TR (61% vs. 37%; OR 2,54, IC 95% 1,24-5,23, $p = 0,011$), resecciones R0 (9,8% vs. 4,1%) y SLP (HR 0,57; $p = 0,163$) (18). En un análisis retrospectivo posterior en población RAS nativa se evidenció un aumento de la TR (58% vs. 29%; OR 3,33, IC 95% 1,36-8,17; $p = 0,0084$), con tendencia a aumento de la SLP (12 vs. 5,8 m; HR 0,53; IC 95% 0,27-1,04; $p = 0,0615$) y SG (19,8 m vs. 17,8 m; HR 0,94; IC 95% 0,56-1,56, $p = 0,8$). En el subgrupo de pacientes RAS mutado se objetivó un efecto deletéreo en SLP (5,6 m con cetuximab vs. 7,8 m en el brazo sin cetuximab; HR 1,54, IC 95% 1,04-2,29; $p = 0,0309$) (19).

Con respecto a las tasas de resección de enfermedad hepática, el ensayo OPUS mostró una mejoría del 2,4% (4/168) al 4,7% (8/169) cuando cetuximab se añade a regímenes de quimioterapia basados en oxaliplatino. Sin embargo, este subanálisis está limitado por el pequeño tamaño muestral (3/73 en grupo de FOLFOX vs. 6/61 en FOLFOX + cetuximab) (18).

Por otro lado, el ensayo clínico MRC COIN comparó FOLFOX/XELOX con o sin cetuximab en pacientes KRAS nativo (exón 2). El estudio fue negativo para su objetivo primario, SG (17,9 m en el brazo de quimioterapia vs. 17 m en el brazo de quimioterapia más cetuximab; HR 1,04, IC 95% 0,87-1,23; $p = 0,67$), así como en SLP (8,6 m vs. 8,6 m respectivamente; HR 0,96, IC 95% 0,82-1,12, $p = 0,60$). Sí objetivó aumento de la TR en el brazo con cetuximab (57% vs. 64%; OR 1,35, IC 95% 1-1,85; $p = 0,049$). Uno de los problemas metodológicos de este estudio fue la menor dosis de quimioterapia recibida en el brazo con cetuximab, especialmente en el caso de XELOX. De hecho, en los pacientes que recibieron 5FU, la adición de cetuximab se asoció con un aumento de la SLP (HR 0,72; IC 95% 0,53-0,98; $p = 0,037$) (20).

Con respecto a la resección hepática, el estudio no identifica un incremento significativo de resección potencialmente curativas en el grupo de cetuximab (13% ($n = 12/91$) en grupo control vs. 15% ($n = 13/87$) en el grupo con cetuximab).

El estudio fase 3 NORDIC VII evaluó la eficacia de la adición de cetuximab a esquema FLOX administrado de forma continua o intermitente en 1ª línea. No mostró beneficios en la adición de cetuximab en su objetivo primario (SLP) así como en la tasa de resecciones R0 (21).

En un análisis combinado de los dos estudios más importantes de cetuximab asociado a quimioterapia en primera línea (CRYSTAL, OPUS) se reveló que en

pacientes KRAS nativo (exón 2), cetuximab aumentó la SG (23,5 m vs. 19,5 m; HR 0,81, IC 95% 0,69-0,94; $p = 0,0062$), la SLP (9,6 m vs. 7,6 m; HR 0,66, IC 95% 0,55-0,80; $p < 0,001$) y la TR (57,3% vs. 38,5%; OR 2,16, IC 95% 1,64-2,86; $p < 0,0001$) (22).

En pacientes con enfermedad limitada al hígado, existen dos estudios que han evaluado el papel de la adición de cetuximab a un esquema de quimioterapia. El estudio de Ye et al. comparó FOLFOX/FOLFIRI con o sin cetuximab en pacientes KRAS nativo (exón 2) con metástasis hepáticas irresecables. El objetivo primario del estudio fue la tasa de conversión. La adición de cetuximab se asoció con un aumento de las resecciones R0 (25,7% vs. 7,4%; OR 4,37; $p < 0,01$), de la SG (30,9 m vs. 21 m; HR 0,54; $p = 0,013$), de la SLP (10,2 m vs. 5,8 m; HR 0,60; $p = 0,004$) y de la TR (57,1% vs. 29,4%, $p < 0,01$). Además, en el subgrupo de pacientes que fueron a cirugía, la adición de cetuximab se relacionó con un aumento en la SG (46,4 m vs. 25,7 m, $p > 0,01$) (23).

El ensayo clínico fase II CELIM aleatoriza a los pacientes con metástasis hepáticas irresecables a recibir FOLFOX o FOLFIRI con cetuximab. No hubo diferencias entre ambos esquemas de tratamiento en cuanto a TR (68% FOLFOX más cetuximab vs. 57% FOLFIRI más cetuximab; OR 1,62, IC 95% 0,74-3,59; $p = 0,23$) y resecciones R0 (38% vs. 30% respectivamente). En un análisis retrospectivo, la TR fue superior en los pacientes KRAS nativo (exón 2) comparado con los pacientes KRAS mutado (70% vs. 41%; OR 3,42, IC 95% 1,35-8,6; $p = 0,0080$) (24). En cuanto a SLP y SG, no se objetivaron diferencias entre ambos esquemas (SLP 11,2 m vs. 10,5m; HR 1,18, IC 95% 0,79-1,74; $p = 0,4$; SG 35,8 m vs. 29 m; HR 1,03, IC 95% 0,66-1,61; $p = 0,9$). Los pacientes que consiguieron una resección R0 obtuvieron una mejor SLP (15,4 m vs. 6,9 m; HR 0,31, IC 95% 0,19-0,50) y SG (53,9 m vs. 21,9 m; $p < 0,001$) (25).

Por otro lado, el estudio NEW EPOC ha evaluado el papel de cetuximab asociado a quimioterapia (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI) en pacientes KRAS nativo (exón 2) con metástasis hepáticas resecables o *borderline*. El objetivo primario fue la SLP. La adición de cetuximab aumenta la TR (62% brazo de quimioterapia sola vs. 70% brazo de quimioterapia más cetuximab, $p = 0,59$), pero la SLP es inferior en el brazo con cetuximab (20,5 m vs. 14,1 m; HR 1,48, IC 95% 1,04-2,12; $p = 0,030$). De acuerdo a estos resultados no podemos recomendar la adición de cetuximab a quimioterapia en pacientes con enfermedad hepática inicialmente resecable (26).

En los últimos meses se está reportando la importancia de la localización del tumor primario en la elección de la terapia biológica. En un estudio que analiza los principales ensayos clínicos en primera línea (CRYSTAL, FIRE-3, CALGB 80405, PRIME, PEAK, 20050181) se demuestra el peor pronóstico de los tumores de colon derecho. En los pacientes RAS nativo con tumores en colon izquierdo existe un beneficio en la adición de

fármacos anti-EGFR, tanto en SLP (HR 0,78; IC 95% 0,70-0,87) como en SG (HR 0,75; IC 95% 0,67-0,84), no así en tumores de colon derecho (SLP HR 1,12, IC 95% 0,87-1,44; SG HR 1,12, IC 95% 0,87-1,45) (27).

Un metaanálisis de los ensayos CRYSTAL y PRIME sugiere que la localización del tumor primario es un predictor de respuesta a cetuximab en pacientes RAS nativo (SG colon izquierdo HR 0,69, IC 95% 0,58-0,83, $p < 0,0001$; colon derecho HR 0,96, IC 95% 0,68-1,35, $p = 0,802$). Un metaanálisis de los estudios FIRE 3, CALGB 80405 y PEAK sugiere mayor beneficio de la asociación de cetuximab comparado con bevacizumab en pacientes RAS nativo con tumores en colon izquierdo (HR 0,71; IC 95% 0,58-0,85, $p = 0,0003$). Por el contrario, en tumores de colon derecho bevacizumab se ha asociado a una tendencia a aumentar la supervivencia (HR 1,3, IC 95% 0,97-1,74, $p = 0,081$) (28).

En conclusión, la adición de cetuximab a un esquema basado en irinotecan u oxaliplatino ha demostrado su utilidad tanto en el contexto paliativo como en enfermedad limitada al hígado potencialmente resecable. Las combinaciones de anti-EGFR y dobles de quimioterapia se encuentran entre los esquemas con las mayores tasas de respuesta con un perfil de toxicidad favorable.

PANITUMUMAB

Es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado dirigido frente al dominio extracelular del receptor del factor de crecimiento epitelial (EGFR) (12). Su uso está aprobado en CCRm RASwt al igual que cetuximab (13,14). El beneficio de panitumumab en monoterapia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) se demostró inicialmente en un ensayo clínico fase III en el que se incluyeron 463 pacientes refractarios a tratamiento convencional y se randomizaron a recibir panitumumab en monoterapia frente a mejor terapia de soporte. Se obtuvieron mejores resultados en tasa de respuestas objetivas y en supervivencia libre de progresión en el grupo con panitumumab, sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia global debido al *crossover* que hubo entre ambos grupos (29).

Un análisis posterior limitó la eficacia de este estudio exclusivamente a pacientes con el exón 2 de KRAS *wild type* (respuesta parcial y enfermedad estable del 17 y 34% respectivamente versus 0 y 12% en pacientes KRAS mutado) (30).

El ensayo clínico fase III PRIME pretendía demostrar la eficacia de panitumumab asociado a quimioterapia basada en oxaliplatino (FOLFOX-4) en primera línea de CCRm. En este estudio se aleatorizaron 1.183 pacientes con CCRm no tratado previamente a recibir FOLFOX-4 con o sin panitumumab. El objetivo primario del estudio era la SLP que fue favorable al grupo con panitumumab

en el subgrupo de pacientes KRAS *wild type* (SLP 10 m (IC 95% 9,3-11,4 m) vs. 8,6 m (IC 95% 7,5-9,5 m) HR 0,8; IC 95% 0,67-0,95; $p = 0,01$).

El beneficio de supervivencia global en la población KRAS *wild type*, con una media de seguimiento de 55 semanas, fue favorable al grupo con panitumumab sin diferencias estadísticamente significativas (23,9 m vs. 19,7 m; HR 0,88, IC 95% 0,73-1,06). En análisis posteriores, con una media de seguimiento de 80 semanas, se obtuvo la significación estadística con HR 0,83 (IC 95% 0,70-0,98). La tasa de metastasectomías completas, independientemente de la localización de las mismas, en población KRAS *wild type* en este estudio fue del 10% (31 de 325 pacientes) en el brazo con panitumumab frente a 8% (25 de 331 pacientes) en el brazo sin panitumumab. En cuanto a la población con metástasis exclusivamente hepáticas ($n = 118$) se objetivó una mayor tasa de cirugías R0 en enfermedad inicialmente irreseccable en el grupo con panitumumab frente a FOLFOX-4 solo (28% (IC 95% 17,2-40,8) vs. 18% (IC 95% 8,8-29,9) (31).

Otro ensayo clínico que estudió la eficacia de panitumumab en primera línea en CCRm fue el fase II PEAK, cuyos resultados finales de supervivencia global han sido recientemente publicados (32). En este ensayo se aleatorizaron 170 pacientes RAS *total wild type*, de los cuales 156 eran triplete nativo (RAS total y BRAF nativo), a recibir tratamiento de primera línea con FOLFOX6-panitumumab frente a FOLFOX6-bevacizumab. El objetivo primario fue la SLP que fue mayor en el grupo con panitumumab con diferencias estadísticamente significativas (12,8 m vs. 10,1 m; HR 0,68 (IC 95% 0,48-0,96); $p = 0,029$) siendo estos resultados todavía mejores si consideráramos únicamente a la población con triplete nativo (13,1 m vs. 10,1 m; HR 0,61 (IC 95% 0,42-0,88); $p = 0,0075$). Entre los objetivos secundarios de este estudio se incluían la SG y la tasa de resección de metástasis. La SG con un 68% de eventos alcanzados fue favorable al grupo con panitumumab tanto en pacientes RAS total *wild type* (36,9 m vs. 28,9 m; HR 0,76 (IC 95% 0,53-1,11); $p = 0,15$) como en pacientes triplete nativo (41,3 m vs. 28,9 m; HR 0,70 (IC 95% 0,48-1,04); $p = 0,08$), pero no se obtuvo la significación estadística en ninguno de los dos casos. En cuanto a la tasa de resección de metástasis, fue similar entre ambos grupos (en población RAS total *wild type*) aunque el pequeño tamaño muestral limitó este subanálisis.

En un estudio fase II publicado en el año 2016 se evaluó la adición de panitumumab a quimioterapia esquema FOLFOXIRI en tumores con metástasis limitadas al hígado KRAS exón 2 *wild type* (33). El reclutamiento inicial de este estudio iba a ser de 49 pacientes, pero se tuvo que detener precozmente por publicaciones que indicaban menor supervivencia en pacientes con mutaciones fuera del exón 2 de KRAS tratados con esquemas de quimioterapia basados en oxaliplatino junto a panitumumab (34). Por ello se reclutaron solamente 15

pacientes con RAS total nativo. El objetivo primario fue la TR y los resultados mostraron un 60% de RP. 10 pacientes fueron sometidos a resecciones completas, de los cuales todos habían obtenido respuestas parciales patológicas a la quimioterapia con la adición de panitumumab.

Otro estudio fase II evaluó la adición de panitumumab a primeras líneas de quimioterapia basadas en FOLFOXIRI en CCRm KRAS, NRAS, HRAS y BRAF nativos (35). En este estudio 35 pacientes (89%) obtuvieron respuestas objetivas y 16 (43%) fueron sometidos a metastasectomías hepáticas con cirugías R0 en 13 pacientes (35%).

Estos resultados sugieren beneficios bastante discretos de la adición de panitumumab a la quimioterapia en la terapia de conversión de metástasis hepáticas (incluso efecto detrimental en la supervivencia en el caso de esquemas basados en oxaliplatino y mutaciones en RAS total fuera del exón 2 de KRAS), sin lograr mejorar los resultados del bevacizumab en la terapia de conversión. Es posible que existan otros factores que puedan estar influyendo en la respuesta a los anti-EGFR en la terapia de conversión de las metástasis hepáticas, como la localización tumoral que no había sido considerada en ninguno de los estudios previos.

Así, el estudio CALGB/SWOG 080405, ensayo fase III, que aleatorizó a los pacientes a recibir cetuximab o bevacizumab con FOLFOX/FOLFIRI (a elección del investigador) en pacientes KRAS *wild type*, ha sugerido que los tumores del lado derecho no obtienen beneficios de la adición de fármacos anti-EGFR a la quimioterapia en el tratamiento de conversión (36). Estas observaciones han sido identificadas en otras series pequeñas de pacientes (37).

Otras conclusiones de este estudio incluyen mayor número de pacientes con resecciones potencialmente curativas (con intención R0) en pacientes con cetuximab (n = 105) vs. bevacizumab (n = 75). De los 105 pacientes resecaos con cetuximab un 62,8% lograron cirugías R0 (n = 66) vs. 45/75 (60%) con el bevacizumab. A pesar de estas diferencias a favor del cetuximab, es importante resaltar que no hubo diferencias en la mediana de SG en los pacientes resecaos (BEV 67,4 m vs. CET 64,1 m, HR 1,2 IC 95% 0,6-2,2, p = 0,56) (36).

Otro estudio recientemente publicado es el ensayo fase 2 PLANET que randomizó a 77 pacientes con CCRm KRAS WT con enfermedad limitada al hígado (múltiples metástasis o irresecables) a recibir en primera línea tratamiento con panitumumab asociado a FOLFOX o FOLFIRI.

El objetivo primario fue la tasa de respuestas objetivas y los objetivos secundarios incluían la tasa de resección de metástasis hepáticas (R0 + R1), SLP, SG, eventos adversos y seguridad perioperatoria.

La TRO fue del 74% con FOLFOX-Panitumumab y del 67% con FOLFIRI-Panitumumab (RAS WT 78%/73%). El 45% y el 59% se sometieron a resección

quirúrgica respectivamente (RAS WT 37%/69%). La tasa de resección R0-R1 fue del 34%/46% (RAS WT 26%/54%).

La mediana de SLP fue de 13/14 meses ([HR] Panitumumab-FOLFIRI vs. Panitumumab-FOLFOX 4: 0,9; IC 95% [0,6-1,5]; RAS WT: 13/15; HR 0,7 [0,4-1,3]). La mediana de SG fue 37/41 meses (HR 1,0 [0,6-1,8]; RAS-WT: 39/49; HR 0,9 [0,4-1,9]). Los pacientes sometidos a resección quirúrgica presentaron supervivencias mayores. Este estudio no objetivó diferencias significativas en cuanto a la eficacia entre los dos regímenes (38).

TRATAMIENTO ANTIANGIOTICÓGENICO

BEVACIZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG que se une selectivamente al factor de crecimiento del endotelio vascular A (VEGF-A) y ha demostrado su actividad antitumoral al bloquear su unión con el receptor VEGFR2, lo que contribuye a disminuir la vascularización tumoral (39,40). Actualmente carecemos de factores predictivos de respuesta al tratamiento con antiangiogénicos a diferencia de lo que sucede con los anti-EGFR.

La utilidad de bevacizumab en el tratamiento de metástasis hepáticas en el CCRm ha sido demostrada en la terapia de conversión de la enfermedad hepática inicialmente irresecable, incrementando la tasa de reseabilidad frente a la quimioterapia únicamente (41).

En la terapia de conversión el tratamiento con anti-VEGF mostró utilidad por primera vez en el ensayo clínico AVF2107g, estudio fase III multicéntrico, que aleatorizó a 813 pacientes a recibir IFL (irinotecan, fluoracilo y leucovorin) con o sin bevacizumab. El objetivo primario del estudio fue la SG, que fue estadísticamente mayor para el grupo con bevacizumab (20,3 m vs. 15,6 m, HR 0,66, p < 0,001) así como en la SLP (10,6 m vs. 6,2 m, HR 0,54, p < 0,001). También se obtuvo una mejor TR en el brazo con bevacizumab y quimioterapia (44,8% vs. 34,8%, p = 0,004) (42).

El ensayo NO16966 es un ensayo clínico fase 3 que incluyó a 1401 pacientes con CCRm con metástasis hepáticas irresecables y comparó el tratamiento con quimioterapia basada en oxaliplatino (FOLFOX, XELOX) con o sin bevacizumab. La adición de bevacizumab se asoció con un incremento modesto de 1,4 meses en la SLP (objetivo primario del estudio), pero no mostró beneficios en sus objetivos secundarios (SG y tasa de respuestas). Sin embargo, el bevacizumab mejoró de manera modesta la tasa de reseabilidad (8,4% vs. 6,1%) (43).

Otro metaanálisis reciente, que incluyó 6 ensayos clínicos con un total de 3.060 pacientes, encontró que el tratamiento con bevacizumab mejoró de forma estadísticamente significativa la SLP (HR 0,72, IC 95% 0,66-0,78, p < 0,00001) y la SG (HR 0,84, IC 95% 0,77-0,91,

$p < 0,00001$). Sin embargo, no objetivó mejoría en la tasa de respuestas con la adición de bevacizumab a primeras líneas de tratamiento (OR 1,12, IC 95% 0,94-1,33, $p = 0,21$) al igual que lo que sucedía con el ensayo clínico NO16966 (44).

Basándose en estos resultados, algunos investigadores consideraron que el bevacizumab no era el tratamiento idóneo para la terapia de conversión. Para investigar esta sospecha, se llevó a cabo el ensayo FIRE III, fase 3, que aleatorizó a 735 pacientes previamente no tratados con CCRm a recibir tratamiento con FOLFIRI-cetuximab o FOLFIRI-bevacizumab. En una enmienda del año 2008 se incluyó solo a población KRAS exón 2 *wild type* (592 pacientes). El estudio mostró una tasa de respuestas (62% con cetuximab vs. 58% con bevacizumab) y una SLP (10 m con cetuximab vs. 10,3 m con bevacizumab) prácticamente idéntica entre ambos grupos. Sin embargo, la SG fue significativamente mayor en el grupo de cetuximab (28,7 m vs. 25 m, HR 0,77, IC 95% 0,62-0,96, $p = 0,017$) y el estudio mostró ventajas del cetuximab frente al bevacizumab en la terapia de conversión. Otro aspecto a considerar en este estudio es que sus resultados iniciales estaban sesgados por la falta de determinaciones de RAS expandido, dado que solo se analizó el exón 2 de KRAS (43). En una actualización reciente de ESMO 2013 se determinó RAS total, objetivando aun mejores resultados de SG en el grupo de FOLFIRI-Cetuximab con una mejoría de 7,5 m (siendo de 3,7 m en población KRAS exon 2 *wild type*) (46).

ELECCIÓN DE ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA CON BEVACIZUMAB

A la hora de considerar la mejor terapia de conversión en pacientes con enfermedad hepática, no solo se ha considerado cuál es el mejor fármaco biológico como ya hemos expuesto previamente sino también cuál es el esquema de quimioterapia más óptimo. Con esta finalidad se han llevado a cabo dos ensayos clínicos con bevacizumab en los últimos tiempos:

- El ensayo clínico OLIVIA, fase 2, incluyó a 80 pacientes con enfermedad hepática irresecable de CCRm que fueron aleatorizados a recibir bevacizumab + FOLFOX-6 frente a bevacizumab + FOLFOXIRI. El grupo de FOLFOXIRI + bevacizumab obtuvo mejor tasa de respuestas (81% vs. 62%), tasa de resección (61% vs. 49%), tasa de resección R0 (49% vs. 23%) y una SLP más prolongada (18,6 m vs. 11,5 m) a expensas de una mayor toxicidad (47).
- En el ensayo fase 3 TRIBE, la primera línea de tratamiento con FOLFOXIRI + bevacizumab en enfermedad hepática irresecable se ha asociado con mejoras en la SLP (12,1 m vs. 9,7 m) y tasa de respuestas (65% vs. 53%) comparado con FOLFI-

RI-bevacizumab. Sin embargo, no hubo diferencias en la tasa de resección R0 entre ambos grupos de tratamiento (15% vs. 12%) a expensas de más toxicidad con FOLFOXIRI (48).

TRATAMIENTO DE METÁSTASIS HEPÁTICAS CON DOBLE TERAPIA BIOLÓGICA

Dado que los anticuerpos anti-EGFR y los anticuerpos anti-VEGF ejercen su efecto anti-tumoral a través de diferentes mecanismos de acción, su combinación debería, teóricamente al menos, incrementar aún más los efectos antitumorales en el CCRm. Sin embargo la mayoría de los ensayos clínicos realizados hasta la fecha para comprobar este supuesto teórico no han mostrado beneficios de la terapia dual e incluso en algunos casos han mostrado efectos deletéreos de combinar doble terapia biológica en primera línea de tratamiento.

El ensayo CAIRO-2 fue un estudio, fase III, que comparó XELOX con bevacizumab-cetuximab vs. XELOX-bevacizumab en 755 pacientes en primera línea. Para la población con intención de tratar se objetivaron peores resultados de SLP (9,4 m vs. 10,7 m, $p = 0,01$) para la doble terapia biológica. No hubo diferencias en la SG (19,4 m vs. 20,3 m, $p = 0,16$) ni en la tasa de respuestas (52,7% vs. 50%, $p = 0,49$). El análisis de subgrupos en población KRAS *wild type* no mostró diferencias en cuanto a tasa de respuestas (61,4% vs. 50%, $p = 0,06$), SLP (10,5 m vs. 10,6, $p = 0,30$) ni SG (21,8 m vs. 22,4, $p = 0,64$) (49).

Similares resultados fueron observados en el ensayo fase III PACCE que evaluó la adición de panitumumab a bevacizumab en regímenes de quimioterapia basadas en oxaliplatino e irinotecan.

En los pacientes con quimioterapia basada en oxaliplatino, la adición de panitumumab empeoró los resultados de SLP (10 m vs. 11,4 m, HR 1,27, IC 95% 1,06-1,52) y SG (19,4 m vs. 24,5 m, HR 1,43, IC 95% 1,11-1,83). En pacientes con quimioterapia basada en irinotecan no objetivamos diferencias entre ambos grupos en cuanto a SLP y SG (50).

Es por ello que con los datos actuales no podemos recomendar la doble terapia biológica en la primera línea de tratamiento de CCRm ni tampoco para el tratamiento de las metástasis hepáticas.

CONCLUSIONES

La afectación metastásica hepática es la más frecuente de los pacientes con cáncer de colon. Es el tratamiento de elección siempre que sea posible conseguir una resección completa (R0), dado que es potencialmente curativa.

Sin embargo, en la mayoría de los casos la enfermedad es irresecable. Por lo que el tratamiento sistémico

tiene como finalidad la terapia de conversión para conseguir la reseccabilidad de las lesiones. No está claro cuál es el mejor tratamiento, ya que pocos ensayos han evaluado esto:

- En enfermedad RAS wt: la combinación de quimioterapia con un agente anti-EGFR parece tener el mejor balance riesgo/beneficio. También puede considerarse la combinación FOLFOXIRI-bevacizumab, menos extendido es la combinación de un doblete quimioterápico con bevacizumab.
- En pacientes RAS mutado: el tratamiento a considerar es doblete quimioterápico con bevacizumab o bien FOLFOXIRI-bevacizumab.

CORRESPONDENCIA:

Andrés J. Muñoz
Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
C/ Doctor Esquerdo, 46
28007 Madrid
e-mail: andresmunmar@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006;42:2212-21.
2. Tsai MS, Su YH, Ho MC, et al. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:786-94.
3. Mirnezami R, Chang GJ, Das P, et al. Intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of techniques, long-term outcomes, and complications. *Surg Oncol* 2013;22:22-35.
4. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005;241:715-22.
5. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012;4:283-301.
6. Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:945-9.
7. Adam R, De Gramont A, Figueras J, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist* 2012;17:1225-39.
8. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007-16.
9. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer: a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012;23:2479-516.
10. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240:644-57; discussion 657-658.
11. Adam R, Barroso E, Laurent C, et al. Impact of the type and modalities of preoperative chemotherapy on the outcome of liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2011;29(15 Suppl; abstr 3519).
12. Yang XD, Jia XC, Corvalan JR, et al. Development of ABX-EGF, a fully human anti-EGF receptor monoclonal antibody, for cancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001;38:17-23.
13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer Version 1.2017-November 23, 2016.
14. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 (Suppl 3: iii1-iii9).
15. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360:1408-17.
16. Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, et al. Fluoracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(7):692-700.
17. Köhne CH, Poston G, Folprecht G, et al. FOLFIRI plus cetuximab in patients with liver-limited or non-liver-limited RAS wild-type metastatic colorectal cancer: A retrospective subgroup analysis of the CRYSTAL study. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(10):1540-7.
18. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663-71.
19. Bokemeyer C, Köhne CH, Ciardiello F, et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2015;51(10):1243-52.
20. Maughan TS, Adms RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377:2103-14.
21. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012;30:1755-62.
22. Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer* 2012;48(10):1466-75.
23. Ye LC, Liu TS, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol* 2013;31(16):1931-8.
24. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(1):38-47.
25. Folprecht G, Furenberger T, Bechstein W, et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concepts (CELIM study). *Ann Oncol* 2014;25(5):1018-25.
26. Primrose J, Falk S, Fich-Jones M, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:601-11.
27. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomised trials. *Ann Oncol* 2017 Apr 12.
28. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer* 2017;70:87-98.

29. Odom D, Barber B, Bennett L, et al. Health-related quality of life and colorectal cancer-specific symptoms in patients with chemotherapy-refractory metastatic disease treated with panitumumab. *Int J Colorectal Dis* 2011;26(2):173-81.
30. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:1626-34.
31. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28:4697-705.
32. Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, et al. Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* Apr 19.
33. Bendell JC, Zakari A, Peyton JD, et al. A phase II Study of FOLFIRI Plus Panitumumab Followed by Evaluation for Resection in Patients With Metastatic KRAS Wild-Type Colorectal Cancer With Liver Metastases Only. *Oncologist* 2016;21(3):279-80.
34. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023-34.
35. Fornaro L, Lonardi S, Masi G et al. FOLFOXIRI in combination with panitumumab as first-line treatment in quadruple wild-type (KRAS, NRAS, HRAS, BRAF) metastatic colorectal cancer patients: a phase II trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO). *Ann Oncol* 2013;24:2062-7.
36. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary (1o) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance) (abstract). *J Clin Oncol* 2016;34(suppl; abstr 3504).
37. Moretto R, Cremolini C, Rossini D, et al. Location of Primary Tumor and Benefit From Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibodies in Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist* 2016;21:988-94.
38. Carrato A, Abad A, Massuti B, et al. First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-TTD). *Eur J Cancer* Vol 81:191-202.
39. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57:4593-9.
40. Wood JM, Bold G, Buchdunger E, et al. PTK787/ZK 222584, a novel and potent inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, impairs vascular endothelial growth factor-induced responses and tumor growth after oral administration. *Cancer Res* 2000;60:2178-89.
41. Blazer DG 3rd, Kishi Y, Maru DM, et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2008;26:5344-51.
42. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
43. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, 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;26:2013-9.
44. Macedo LT, da Costa Lima AB, Sasse AD. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. *BMC Cancer* 2012;12:89.
45. Heinemann V, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran S, Heintges T, Lerchenmueller J, Kahl C, Seipelt G, et al. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3) *J Clin Oncol* 2013;31 (Suppl 18:abstract LBA3506).
46. Stintzing S, Jung A, Rossius L. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: a randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. *Eur J Cancer* 2013;49 (suppl 3).
47. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: The OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2015;26:702-8.
48. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1609-18.
49. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:563-72.
50. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase III trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:672-80.

Nuevas líneas de investigación en cáncer colorrectal

E. MARTÍNEZ DE CASTRO, R. JIMENO MATÉ, C. LÓPEZ LÓPEZ, F. RIVERA HERRERO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

RESUMEN

El tratamiento del cáncer colorrectal (CCR) se ha modificado en los últimos años, con la incorporación de un número significativo de nuevos fármacos en su arsenal terapéutico. Estas modificaciones han llevado a un aumento de la supervivencia global para los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm), superando los 30 meses desde el diagnóstico. Sin embargo, hay una heterogeneidad significativa dentro de CCR debido a los diversos mecanismos genéticos y epigenéticos implicados en las diferentes vías de carcinogénesis colorrectal. La caracterización mediante perfiles moleculares de diferentes subgrupos de CCR ha sido fundamental para el desarrollo de estudios racionales. Revisaremos los subtipos moleculares de CCR definidos, así como los avances en el tratamiento con nuevos tratamientos dirigidos contra nuevas dianas terapéuticas. Se incluye información sobre nuevos agentes terapéuticos dirigidos a la vía EGFR, y otras vías de transducción de señales, tales como MET, IGF1R, HER2, MEK, PI3K, Wnt, Notch, para el tratamiento de CCRm. Finalmente, se incluyen los avances más importantes en la inmunoterapia y en los antiangiogénicos.

El futuro tratamiento del CCRm pasa por el desarrollo de muchas de las moléculas que se examinarán a continuación.

PALABRAS CLAVE: Cáncer colorrectal metastásico. Vías de señalización. Terapia dirigida. Inmunoterapia. Antiangiogénicos.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) ocupa el tercer lugar en incidencia a nivel mundial y representa el 8-9% de todos los tumores malignos (1). En España es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada en ambos sexos y la segunda causa de muerte por cáncer (10 muertes por cada 100.000 habitantes y año) (2).

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) treatment has been modified in recent years, with addition a significant number of new drugs into its therapeutic arsenal. These modifications have led to improve overall survival for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) to over 30 months from diagnosis. However, there is a significant heterogeneity within CRC due to the varied genetic and epigenetic mechanisms involved in differing pathways of colorectal carcinogenesis. The characterization by molecular profiles of different subgroups of CRC has been fundamental for the development of rational studies. We will review molecularly defined subtypes of CRC and advances in the treatment with new therapeutic agents against new targets. There is included information about new therapeutic agents targeting EGFR pathway, and other signal-transduction pathways, such as MET, IGF1R, HER2, MEK, PI3K, Wnt, Notch, for treatment of mCRC. Finally, the most important advances in immunotherapy and antiangiogenics are included.

The future treatment of mCRC is linked to the development of many of the molecules to be reviewed below.

KEY WORDS: *Metastatic colorectal cancer. Signalling pathways. Targeted therapies. Immunotherapy. Antiangiogenics.*

En la última década hemos asistido a un importante progreso en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) que se ha traducido en un aumento significativo de la supervivencia y una mejoría en la calidad de vida de estos pacientes. La introducción de nuevos fármacos dirigidos (fundamentalmente antiangiogénicos, monoclonales anti-EGFR y más recientemente la inmunoterapia), junto con los avances en la cirugía de la

enfermedad oligometastásica y una mejor selección de los pacientes candidatos a tratamiento en base a biomarcadores tales como, RAS, BRAF y más recientemente la inestabilidad de microsatélites (IMS) permiten alcanzar supervivencias por encima de los 30 meses (3-5).

El estado mutacional de los genes KRAS y NRAS es fundamental a día de hoy como predictor de eficacia del tratamiento con monoclonales anti-EGFR. En el CCR las mutaciones se localizan fundamentalmente en el exón 2 (codones 12 y 13) de KRAS (aproximadamente el 40% de los pacientes) y menos frecuentemente, y de forma excluyente en los exones 3 (codones 59, 61) y 4 (codones 117 y 146) de KRAS (10% de los casos con exón 2 no mutado) o en los exones 2, 3 y 4 de NRAS (otro 10% de casos) (6). Varios estudios han mostrado la ausencia de respuesta en los pacientes en los que se emplean estos fármacos en presencia de mutaciones (7-9).

Los tumores con mutaciones en BRAF (V600) se dan en aproximadamente el 10% de los CCR (10) y son casi siempre excluyentes con las mutaciones en RAS. La presencia de estas mutaciones se relaciona con un peor pronóstico, con supervivencias que no superan los 12 meses (11).

Por tanto, parece que no todos los CCR son iguales, existe una gran heterogeneidad debido a la multitud de mecanismos genéticos y epigenéticos implicados en las distintas rutas de carcinogénesis. Conocer las características moleculares que diferencian un tumor de otro va a ser fundamental para la toma de decisiones con respecto al tratamiento, junto con las características del paciente y la intencionalidad del tratamiento (12).

Esta heterogeneidad desde el punto vista biológico del CCR ha hecho que recientemente un consorcio internacional que engloba a los grupos más importantes haya generado una clasificación o consenso molecular único con el fin de facilitar la investigación traslacional (13). De la misma forma, se han identificado diferencias con respecto al pronóstico y respuesta a los tratamientos en

relación con la localización tumoral derecho vs. izquierdo (14), aunque esto, probablemente, traduzca simplemente un diferente perfil molecular con respecto a una localización u otra (14).

Estratificar en el momento actual el CCR en función de hallazgos anatomopatológicos y moleculares con fines predictivos y pronósticos es aún controvertido, pero sin embargo, de gran utilidad en el ámbito de la investigación traslacional. En esta revisión se describirán los avances en el campo de la caracterización del CCR y las nuevas líneas de investigación dirigidas a subtipos moleculares específicos.

SUBTIPOS MOLECULARES DE CÁNCER COLORRECTAL

Diferentes grupos de investigadores independientes han empleado la expresión génica para identificar diferentes subtipos moleculares en el ámbito del CCR avanzado (15-17). Debido a la pobre correlación génica y a la heterogeneidad entre los distintos grupos, los miembros del CRCSC (*Colorectal Cancer Subtyping Consortium*) acordaron combinar las diferentes propiedades genómicas para generar un consenso de subtipos moleculares (CMS) en CCR (13). Para ello, utilizaron datos de más de 4.000 pacientes y finalmente se establecieron 4 subgrupos que se describen en la tabla I.

El primero de ellos, CMS1 o subtipo inmune, estaba representado por el 14% de los pacientes e incluía mujeres de edad avanzada con tumores con alta tasa de IMS, mutación de BRAF y potente actividad inmunogénica. Este subgrupo es más frecuente en el colon derecho. El segundo grupo, CMS2 o subtipo canónico o epitelial, comprendía la mayor muestra con un 37% de los pacientes; las características principales consistían en estabilidad de microsatélites, inestabilidad cromosómica, intensa activación de la vía Wnt/MYC, mutación TP53 y amplificación/sobreexpresión de EGFR. Este grupo de

TABLA I
CONSENSO DE SUBTIPOS MOLECULARES EN CCR (13)

<i>CMS 1</i> <i>MSI inmune</i>	<i>CMS 2</i> <i>Canónico o epitelial</i>	<i>CMS 3</i> <i>Metabólico</i>	<i>CMS 4</i> <i>Mesenquimal</i>
14%	37%	13%	23%
MSI, CIMP alto, Hipermutación	SCNA alto	Combinación estatus MSI, SCNA bajo, CIMP bajo	SCNA alto
Braf mutado		Mutaciones KRas	
Infiltración y activación inmune	Activación Wnt y MYC	Desregulación metabólica	Infiltración estromal, activación FGF-β, angiogénesis
Peor supervivencia global tras la recaída			Peor supervivencia libre de recaída y supervivencia global

tumores se asoció con una mayor supervivencia global y solían localizarse en el colon izquierdo. Los tumores representados en el CMS3 o subtipo metabólico (alrededor del 13%) se asociaron con una supervivencia intermedia y lo que se encontró fue una baja tasa de inestabilidad cromosómica, activación moderada de la vía Wnt/MYC y frecuentes mutaciones en la vía KRAS y PI3K, además de sobreexpresión de IGF2BP2. Por último, el 23% de los tumores analizados se clasificaron dentro del CMS4 o subtipo mesenquimal; estos tenían heterogeneidad en cuanto a IMS e inestabilidad cromosómica, activación de TGF- β y NOTCH3 y sobreexpresión de VEGFR2. Eran pacientes diagnosticados a edades más precoces y los datos de supervivencia eran peores. Un subgrupo de aproximadamente el 13% de los pacientes quedó sin clasificar por ausencia de características comunes, que probablemente representen un fenotipo de transición o de heterogeneidad intratumoral. Aunque esta clasificación molecular no condicione intrínsecamente el manejo terapéutico, sí que facilita la comprensión de las diferentes entidades dentro del CCR, así como su diferente historia natural (13).

BRAF

La mutación BRAF V600E es una mutación activadora adicional implicada en tumorigénesis dentro de la cascada de señalización MAPK. Se detecta en aproximadamente el 8-10% de los pacientes con CCR (10), no suele presentarse conjuntamente con mutaciones en RAS y el beneficio de los monoclonales anti-EGFR es cuestionable (18). La presencia de una mutación en BRAF confiere un peor pronóstico en estadios avanzados y está fuertemente relacionada con IMS esporádica (19). Se ha evaluado en modelos preclínicos el papel de un inhibidor tirosin-quinasa de BRAF en monoterapia, vemurafenib, sin éxito, relacionándose dicho fracaso con alteraciones en distintos puntos de la cascada (MEK, PTEN-PI3K/AKT) (20). Además se ha demostrado que las células BRAF mutadas desarrollaron resistencia a vemurafenib por estimulación de EGFR, perpetuando así la proliferación celular. Basándose en estos hallazgos, una línea de investigación racional parece ser la que combina agentes inhibidores de BRAF, MEK y EGFR. Un estudio piloto que ha empleado la inhibición dual de BRAF y EGFR en CCR BRAF mutado mostró una tasa de respuesta del 13% con una duración de la misma inferior al año (21). Sin embargo, se observaron mejores resultados al combinar otro inhibidor de BRAF, dabrafenib, con trametinib (inhibidor de MEK) y panitumumab alcanzando estabilización de la enfermedad en 7 de 8 pacientes (22). Otro inhibidor de BRAF, encorafenib, combinado con cetuximab mostró una respuesta parcial en 2 de 18 pacientes (23). Otros enfoques terapéuticos interesantes en desarrollo son el uso de inhibidores de ERK; combinaciones de irinotecán e inhibidores de

BRAF y EGFR; inhibidores de BRAF, EGFR y PI3K; inhibidores de BRAF, EGFR y Wnt con quimioterapia y antiangiogénicos, etc. Está en marcha el estudio fase III BEACON en CCRm con BRAF mutado (V600E) que compara en primera línea el uso de cetuximab-irinotecán vs. cetuximab-encorafenib (inhibidor de BRAF) vs. cetuximab-encorafenib-binimetinib (inhibidor de ERK).

NUEVOS ANTI-EGFR

Sym004, MEHD7945A y GA 201 (RG7160) son algunos de los nuevos fármacos anti-EGFR en desarrollo.

El primero de ellos, Sym004, es una mezcla de dos anticuerpos que se unen al dominio extracelular de EGFR, activo en pacientes con CCRm KRAS *wild type* con resistencia a anti-EGFR (24). Actualmente se está desarrollando un fase II que compara Sym004 con 5-fluorouracilo, capecitabina o con la mejor terapéutica de soporte (NCT02083653) en este subgrupo de pacientes.

MEHD7945A es un anticuerpo monoclonal dirigido a EGFR y HER3, eficaz en el bloqueo de las vías de señalización de MAPK y AKT con un perfil de seguridad prometedor y actividad antitumoral en pacientes con CCR avanzado KRAS *wild type* (25).

Por último, GA201 (RG7160), es un anticuerpo monoclonal humanizado contra EGFR con una región Fc glicosilada para unirse a Fc γ RIIIA, con el que se han obtenido resultados prometedores en dos ensayos clínicos en los que participaban pacientes con CCR en fase avanzada y KRAS mutado (26,27).

SOBREEXPRESIÓN/AMPLIFICACIÓN DE HER2

El papel que juega el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (Her2) como biomarcador pronóstico y diana terapéutica en el CCR avanzado está todavía en discusión. El estudio fase II HERACLES (28) exploró el bloqueo de Her2 con trastuzumab y lapatinib en pacientes con CCR avanzado y Her2 amplificado. Los pacientes incluidos tenían CCRm, refractario a tratamiento estándar, KRAS exón 2 *wild type* y Her2 positivo. Debido a los resultados prometedores se continuará investigando en esta línea en busca de beneficio en este subgrupo de pacientes. Además, parece que puede ser una diana terapéutica a tener en cuenta en aquellos pacientes con CCR resistente a cetuximab (29).

PROTOONCOGÉN MET

El protooncogén MET codifica el receptor tirosin-quinasa para el HGF (factor de crecimiento hepatocitario) que está sobreexpresado en el 50-60% de los CCRm, amplificado en el 10% y mutado en el 5% (30).

La amplificación del gen MET está implicada en los mecanismos de resistencia del CCR a las terapias anti-EGFR (31). Se ha evaluado el papel de la combinación de un inhibidor de MET, crizotinib, con un anti-EGFR demostrándose actividad antitumoral, proporcionando así el racional de que integrando ambas terapias se podrían combatir las resistencias a anti-EGFR. Se ha observado también una activación constitutiva de MET debido a la formación de complejos MET/SRC/EGFR, por lo que una inhibición combinada puede ser una opción de terapia dirigida en estos pacientes (32). Un estudio de fase II de un solo brazo con tivantinib (inhibidor de MET) combinado con cetuximab está en desarrollo en pacientes con CCR localmente avanzado o metastásico, KRAS *wild type*, MET amplificado y resistentes a inhibidores de EGFR (NCT01892527). Otro ensayo clínico (NCT00788957) en curso está probando la combinación de un anticuerpo monoclonal anti-HGF (rilotumumab) con panitumumab.

Es conocido que cuando se inhibe la vía del VEGF, la vía MET se activa confiriendo cierta resistencia a la terapia antiangiogénica. En un modelo preclínico de xenoinjerto de CRC se demostró una potente actividad antitumoral en el 80% de los tumores con cabozantinib, un doble inhibidor de c-MET y VEGFR2 (33). La actividad antitumoral observada se atribuyó a la inhibición de la angiogénesis, de AKT y de la regulación negativa de la vía PI3K. Actualmente está en desarrollo un ensayo clínico de cabozantinib en el CCR refractario metastásico.

VÍA DE SEÑALIZACIÓN DE FACTOR DE CRECIMIENTO INSULÍNICO (IGF1R)

La vía de señalización del IGF1R desempeña un papel crucial en el metabolismo y crecimiento celular, además, se ha encontrado en múltiples tumores una sobreexpresión de IGF1 y su receptor, incluido el CCR. La unión de IGF1 al receptor induce la activación del sustrato del receptor de insulina (IRS 1 y 2) activando, a su vez, varias vías de señalización intracelular (PI3K/AKT/mTOR y RAS/RAF/MAPK) lo que lleva a la progresión del ciclo celular. Por lo tanto, el bloqueo de esta vía inhibiría la proliferación y el ciclo celular. Un ejemplo de dicha estrategia se estudió mediante un fase I que exploró la combinación de selumetinib (inhibidor de MEK1/2) y cixutumumab (anticuerpo monoclonal anti-IGF1R) en pacientes con tumores avanzados, entre ellos CCR, demostrando que se trataba de un esquema bien tolerado, pendiente de explorar biomarcadores que seleccionen aquellos pacientes que más se beneficiarían de dicha maniobra terapéutica (34).

Por otro lado, la activación de IGF1R también participa en la resistencia a erlotinib de células de cáncer de pulmón y de colon, lo cual apoya la necesidad de bloquear, de forma adicional, la vía de señalización de

IGF1R al administrar terapias anti-EGFR. Hay varios estudios que exploran esta cuestión, un fase II/III que combina dalotuzumab (anti-IGF1R) y cetuximab con quimioterapia (35), aunque no se observó un aumento de supervivencia, y el otro, aún en desarrollo, que combina AMG479 (anticuerpo anti-IGF1R) y panitumumab (anti-EGFR) (NCT01061788).

VÍA PIK3CA Y PTEN

Uno de los mecanismos de resistencia a la inhibición de EGFR tiene su origen en la vía PI3K-PTEN-AKT. La activación de la vía de señalización PI3K está regulada negativamente por PTEN, y permanecería activada por la mutación PIK3CA, presente en un 10-18% de los CCR, o bien, por la pérdida de expresión de PTEN, que sucede en el 30% de los CCR. La mutación KRAS y PIK3CA puede, incluso, coexistir con la subsiguiente activación de ambas vías en un mismo tumor. La inhibición en un único punto de esta vía no ha demostrado actividad por el desarrollo de resistencias a otros niveles, creación de redes compensatorias, etc. Se está investigando la combinación de inhibidores de MEK con inhibidores de la vía PI3K-AKT y mTOR con resultados poco esperanzadores (NCT01390818 y NCT01333475). Por otro lado, resulta interesante, aunque de forma retrospectiva, el análisis del uso de aspirina en pacientes con CCR pues se identificó un beneficio en supervivencia en el subgrupo con mutaciones en el exón 9 y 20 de PIK3CA (36), estos hallazgos han dado pie a desarrollar estudios prospectivos en este sentido.

FAMILIA DE GLICOPROTEÍNAS Wnt

Wnt es una familia de glicoproteínas que se acumula en la matriz extracelular y participa en la regulación de la proliferación celular, entre otros procesos. En la vía canónica, cuando la señal Wnt está inactiva, β -catenina es reclutada por el complejo Axin (APC, Axin y GSK3) que se degrada después de su fosforilación. Por el contrario, en células con la vía Wnt activa, no se destruye dicho complejo dando como resultado la acumulación de β -catenina en el citoplasma, su translocación al núcleo donde se combina con el complejo regulador transcripcional del factor de células T (TCF) para activar la transcripción de genes diana tales como MYC, CCND1, BIRC5 y VEGF, y las metaloproteinasas que promueven la proliferación celular, supervivencia y angiogénesis (37). Esta desregulación se ha asociado con varios tumores, en particular con el CCR, por lo que parece interesante bloquear esta vía como estrategia antitumoral.

Se han descrito varios inhibidores de la vía de señalización Wnt (38). Los de primera clase son moléculas pequeñas que interrumpen la interacción entre TCF/ β -ca-

tenina. De este modo, se inhibe la producción de prostaglandina E2, beneficioso en la prevención y tratamiento del CCR (39). Un segundo tipo de inhibidores de la vía Wnt bloquea la unión de β -catenina al complejo Axin. Uno de ellos, PRI-724, está actualmente en desarrollo en combinación con quimioterapia en pacientes con CCR avanzado refractario. Una tercera clase de inhibidores se dirige a la actividad de Porcupine, una aciltransferasa ligada a la membrana, responsable de la secreción de ligandos de Wnt. Se están llevando a cabo ensayos clínicos con LGK974 (NCT01351103), WNT974 en combinación con LGX818 (inhibidor de B-Raf) y cetuximab (inhibidor de EGFR) en pacientes con CCR avanzado y BRAF/Wnt mutados. Por último, otro grupo de fármacos tendría como objeto estabilizar la proteína Axin, promoviendo la degradación de β -catenina. Además, se encuentran también en desarrollo múltiples anticuerpos monoclonales para unirse y secuestrar ligandos Wnt o receptores Fz, etc.

VÍA TGF β

El rol que juega TGF β en la carcinogénesis es controvertido, y parece que tiene un comportamiento diferente según el estadio de enfermedad. TGF β genera un microambiente favorable para el crecimiento tumoral, por lo que bloquear esta vía puede ser un enfoque lógico (40). Se han descubierto muchos inhibidores de la vía TGF β , algunos de los cuales están actualmente en desarrollo clínico: fresolimumab, T β M1, PF-03446962. Hasta la fecha, no se conocen biomarcadores predictivos de la respuesta a dichos inhibidores ni combinaciones apropiadas con quimioterapia.

RUTA DE SEÑALIZACIÓN DE NOTCH

La ruta de señalización Notch se ha demostrado que en algunos CCR está aberrantemente activada, por lo tanto, el bloqueo de esta vía parece ser una estrategia terapéutica a tener en cuenta. Sin embargo, el tratamiento en pacientes con CCRm con un solo agente, el inhibidor de γ -secretasa RO4929097, mostró poco o ningún efecto (41). Por ello, se están desarrollando estudios en combinación con agentes quimioterápicos. Hay ensayos preclínicos con otro inhibidor de γ -secretasa, PF-03084014, en combinación con quimioterapia con resultados prometedores y respuestas tumorales duraderas, pendientes de estudios que confirmen dichos hallazgos en este subgrupo de pacientes.

INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES (IMS) E INMUNOTERAPIA

La presencia de mecanismos alterados en la reparación de cruzamientos de ADN produce alteraciones somáticas

en el tamaño de las secuencias simples repetitivas de nucleótidos (microsatélites). Este fenómeno, conocido como IMS, viene determinado fundamentalmente por el silenciamiento de los genes reparadores MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 (42). Dicho silenciamiento puede deberse a la metilación de su promotor (tumores hipermetilados) siendo estos casos esporádicos y asociándose el 60% a mutaciones en BRAF. El otro mecanismo de silenciamiento es por mutaciones en línea germinal (42,43), siendo estos casos los relacionados con el cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCRHNP) o síndrome de Lynch (caracterizado por la ausencia de mutaciones en BRAF).

Todos los pacientes con síndrome de Lynch y un 15% de los CCR esporádicos tienen IMS (44). El *National Cancer Institute* (NCI) ha propuesto un panel de cinco microsatélites para la definición del IMS, de tal forma que se consideran tumores con alta frecuencia de IMS (IMS-H) si dos o más marcadores tienen inestabilidad, baja frecuencia de inestabilidad si solo tienen un marcador inestable (IMS-L), mientras que los tumores estables (MSS) serían los que no presentan ningún marcador. En la práctica clínica la inestabilidad se evalúa mediante la determinación inmunohistoquímica (IHC) de las proteínas reparadoras de DNA, hMLH1, hMSH2, hMSH6 y hPMS2 (45).

La ausencia de control por parte de los genes reparadores se traduce en una acumulación de mutaciones en las células tumorales (tumores hipermutados) (46). Los tumores con IMS se localizan con mayor frecuencia en el intestino proximal o lo que se ha venido denominando "colon derecho" y se caracterizan por presentar características histológicas de peor pronóstico, suelen ser tumores mal diferenciados, tipo mucinoso y con importante infiltración linfocitaria (46). Este perfil se ha relacionado con una mayor respuesta a los agentes inmunoterápicos (47).

A pesar de estas características, los tumores con IMS diagnosticados en fases precoces (estadios I-III) tienen un mejor pronóstico (48). De la misma forma la presencia de estas alteraciones parece relacionarse con un escaso beneficio de la terapia adyuvante basada en fluoropirimidinas, estando aún por establecerse el papel de la combinación con oxaliplatino (49).

Por el contrario, en la enfermedad avanzada la presencia de IMS parece implicar un peor pronóstico. La presencia de IMS se ha correlacionado con la generación de neoantígenos (50), potencialmente reconocidos por el sistema inmune y que explicarían el efecto de la terapia con inmunomoduladores (*check point inhibitors*) en este subgrupo de pacientes.

En un estudio fase II recientemente publicado, Keynote-016 (51) se evaluó el papel de un anti-PD-1 (pembrolizumab) en pacientes con CCRm refractario a varias líneas de quimioterapia. Pembrolizumab fue administrado a la dosis de 10 mg/kg cada 14 días en un total de 32 pacientes, de los cuales 10 pacientes tenían IMS.

Los objetivos principales eran la respuesta (*Immune-related-RR*) y la PFS (*Immuno-related PFS*) a 20 semanas, observándose una llamativa actividad en la cohorte con IMS. Se observó una Ir-RR de 40% y una Ir-PFS a las 20 semanas de 78%, sin haberse alcanzado la mediana de supervivencia ni la supervivencia libre de progresión (SLP) en la cohorte con IMS. Sin embargo, no se observó actividad en los tumores sin IMS (Ir-RR 0%, Ir-PFS 20 semanas: 11%; mediana de supervivencia de 5 meses y SLP 2,2 meses). En la actualidad se está evaluando el papel de pembrolizumab en un estudio fase III en el contexto de la primera línea de tratamiento en pacientes con IMS y en pacientes refractarios en un fase II.

Se han comunicado también recientemente, en ASCO 2016, datos de la combinación (52) de un anti-PD-1 (nivolumab) asociado o no a un anti-CTLA-4 (ipilimumab). Se incluyeron pacientes con CCRm refractarios con y sin IMS (59 vs. 23 pacientes, respectivamente) y se exploró nivolumab en monoterapia vs. la combinación con ipilimumab, mostrando una actividad significativa frente a los casos sin IMS donde la actividad era muy baja. Se han comunicado en ASCO-GI 2017 los datos actualizados de la cohorte de 74 pacientes con CCRm con IMS tratados con nivolumab (53), encontrándose una SLP y una supervivencia muy prometedoras (actuarial a 12 meses SLP 48% y SG 73%), descubriéndose que la eficacia parecía independiente de la sobreexpresión de PD-L1, de la existencia o no de mutaciones en BRAF y de la existencia o no de síndrome de Lynch.

La combinación de anti-PD-L1 (atezolizumab) con un inhibidor de MEK (cobimetinib), que previamente habían demostrado sinergia en estudios preclínicos, también se ha explorado en un ensayo fase Ib comunicado en ASCO 2016. La combinación obtuvo controles duraderos de la enfermedad incluso en pacientes sin IMS (54).

De la misma forma se encuentran en fase de desarrollo estudios con otros anti-PD-L1 como avelumab o durvalumab, así como combinaciones con anti-CTLA-4, cuyos datos nos aportarán un mayor conocimiento sobre la biología de estos tumores y la selección de pacientes para este tipo de tratamientos.

Otras modalidades de tratamiento se encuentran también en fase de investigación, como vacunas, terapia celular adoptiva, virus oncolíticos, etc.

MUTACIONES EN POLE Y POLD1

Las mutaciones somáticas en las subunidades catalíticas de las ADN polimerasas replicativas épsilon (POLE1) y delta (POLD1) se han asociado con predisposición familiar a tumores colorrectales, endometriales y ováricos (55). Esto se traduce en una pérdida en la capacidad de replicación, aumentando de forma sustancial la carga mutacional, lo que hace presuponer que los

tumores con estas características también pudieran beneficiarse del tratamiento con inmunomoduladores (55).

NUEVOS ANTIANGIOGÉNICOS

La angiogénesis es necesaria para el crecimiento e invasión de los tumores y tiene un papel fundamental en la progresión de diferentes tumores. La angiogénesis está mediada por el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), siendo varios los agentes antiangiogénicos que se han evaluado en CCRm (57). Al clásico bevacizumab se han sumado en los últimos años al arsenal terapéutico del CCRm fármacos como la proteína de fusión, aflibercept, el ramucirumab o el inhibidor de tirosin-quinasa, regorafenib.

Otros antiangiogénicos, como el nintedanib, potente agente multiquinasa oral que inhibe VEGFR1-3, FGFR1-3, PDGFR- α/β , RET y Flt3 (58) se encuentran en desarrollo, con resultados en estudios fase I prometedores y con toxicidad manejable (59). Sin embargo recientemente se han comunicado los resultados del fase III, el LUME-Colon 1 que comparó nintedanib vs. placebo en 768 pacientes con CRC refractario y aunque sí se observó una mejoría estadísticamente significativa en SLP y en la tasa de control de la enfermedad, no se encontraron diferencias en supervivencia global (60).

El RO5520985 o vanucizumab es un anticuerpo IgG1 humano que se une a Ang2 y al VEGF-A (61). En los modelos preclínicos ha mostrado una potente inhibición del crecimiento tumoral (62). Recientemente se ha completado el reclutamiento del estudio clínico fase II randomizado, multicéntrico y doble ciego, Mc Cave, en el que se han incluido casi 200 pacientes con CCRm, sin tratamiento previo y que se han randomizado a recibir el esquema FOLFOX asociado a bevacizumab vs. vanucizumab. Los resultados de este estudio se encuentran en el momento actual pendientes de comunicación.

Otros antiangiogénicos en proceso de estudio se encuentran en fases más precoces de desarrollo, destacando los siguientes: fruquintinib, famitinib, apatinib, VGX-100, etc.

CONCLUSIONES

El CCR es a día de hoy un problema sanitario de importante trascendencia, supone en nuestro país el cáncer más frecuentemente diagnosticado en ambos sexos y la segunda causa de muerte por cáncer (2). La última década ha venido cargada de avances en el tratamiento permitiendo superar los 30 meses de supervivencia global para los pacientes con CCRm. Sin embargo, la supervivencia a 5 años de este subgrupo de pacientes sigue siendo pobre. Las líneas de investigación actuales se centran en la selección de fármacos y combinación de los mismos en

función de las vías de señalización que se encuentran alteradas (EGFR, MET, IGF1R, HER2, MEK, PI3K, Wnt, Notch...). Los resultados, aunque prometedores, aún no son trasladables a la práctica clínica habitual.

Mención aparte debe de hacerse al caso de la terapia inmune dado que la rapidez de desarrollo en diversos tumores, incluido el CCRm, es llamativa. Los resultados son contundentes y de hecho la agencia americana ya ha propuesto su empleo en primera línea de tratamiento en pacientes con tumores inestables. A pesar de ser un grupo pequeño de pacientes los resultados son llamativos y los estudios fase III puestos en marcha probablemente no hagan más que corroborar lo que conocemos hasta estos momentos.

Por tanto, la investigación básica y traslacional es fundamental para el desarrollo de nuevas moléculas con el fin de modificar la historia natural del CCRm y alcanzar mejores supervivencias en estos pacientes.

CORRESPONDENCIA:

Fernando Rivera Herrero
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Av. Valdecilla, 25
39008 Santander, Cantabria
e-mail: oncrhf@humv.es

BIBLIOGRAFÍA

- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2012. Atlanta: American Cancer Society; 2012.
- SEOM. Las Cifras del Cáncer en España; 2014.
- Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3677-83.
- Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2011-9.
- Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1065-75.
- Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369(11):1023-34.
- Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1626-34.
- Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011;22(7):1535-46.
- Ciardiello F, Lenz HJ, Kohne CH, et al. Effect of KRAS and NRAS mutational status on first-line treatment with FOLFIRI plus cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): New results from the CRYSTAL trial. *J Clin Oncol* 32, 2014(Suppl 3; abstr LBA443).
- Pietrantonio F, Petrelli F, Coiu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015;51(5):587-94.
- Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015;112(12):1888-94.
- Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27:1386-422.
- Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nature Medicine* 2015;21:1350-6.
- Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: Retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials. *JAMA Oncol* 2016 Oct 10. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.3797
- Sadanandam A, Lyssiotis CA, Homicsko K, et al. A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. *Nat Med* 2013;19(5):619-25.
- Marisa L, de Reyniès A, Duval A, et al. Gene expression classification of colon cancer into molecular subtypes: characterization, validation, and prognostic value. *PLoS Med* 2013;10(5):e1001453.
- Schlicker A, Beran G, Chresta CM, et al. Subtypes of primary colorectal tumors correlate with response to targeted treatment in colorectal cell lines. *BMC Med Genomics* 2012;5:66.
- Prahallad A, Sun C, Huang S, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF (V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature* 2012;483(7387):100-3.
- Tran B, Kopetz S, Tie J, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the patterns of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2011;117(20):4623-32.
- Yang H, Higgins B, Kolinsky K, et al. Antitumor activity of BRAF inhibitor vemurafenib in preclinical models of BRAF-mutant colorectal cancer. *Cancer Res* 2012;72(3):779-89.
- Yaeger R, Cercek A, O'Reilly EM, et al. Pilot trial of combined BRAF and EGFR inhibition in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2015;21(6):1313-20.
- Bendell JC, Atreya CE, André T, et al. Efficacy and tolerability in an open-label phase I/II study of MEK inhibitor trametinib (T), BRAF inhibitor dabrafenib (D), and anti-EGFR antibody panitumumab (P) in combination in patients (PTS) with BRAF V600E mutated colorectal cancer (CRC). *J Clin Oncol* 2014;32(5 Suppl):3515.
- Van Geel R, et al. Phase I study of the selective BRAFV600 inhibitor encorafenib (LGX818) combined with cetuximab and with or without the α -specific PI3K inhibitor BYL719 in patients with advanced BRAF-mutant colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(5 Suppl):3515.
- Dienstmann R, Tabernero J, Van Cutsem E, et al. Proof-of-concept study of Sym004, an antiEGFR monoclonal antibody (mAb) mixture, in patients (pts) with anti-EGFR mad-refractory KRAS wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2013;31Suppl:3551.
- Cervantes-Ruiperez A, et al. A phase I study of MEHD7945A (MEHD), a first-in-class HER3/EGFR dual-action antibody, in patients (pts) with refractory/recurrent epithelial tumors: expansion cohorts. *J Clin Oncol* 2012;30Suppl:2568.
- Cervantes-Ruiperez A, et al. The GAIN-C study (BP25438): randomized phase II trial of RG7160 (GA201) plus FOLFIRI, compared to cetuximab plus FOLFIRI or FOLFIRI alone in second-line KRAS wild type (WT) or mutant metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl):TPS3637.
- Delord JP, et al. Long-term efficacy and pharmacodynamics parameter analysis in pre-treated KRAS-mutant metastatic colorectal carcinoma (mCRC) patients treated with RG7160

- (GA201), an antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADC-C)-enhanced monoclonal anti-EGFR antibody. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl 4):379.
28. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):738-46.
 29. Bertotti A, Migliardi G, Galimi F, et al. A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts ("xenopatients") identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistant colorectal cancer. *Cancer Discov* 2011;1(6):508-23.
 30. Di Renzo MF, Olivero M, Giacomini A, et al. Overexpression and amplification of the met/HGF receptor gene during the progression of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 1995;1(2):147-54.
 31. Liska D, Chen CT, Bachleitner-Hofmann T, et al. HGF rescues colorectal cancer cells from EGFR inhibition via MET activation. *Clin Cancer Res* 2011;17(3):472-82.
 32. Kataoka H, Hamasuna R, Itoh H, et al. Activation of hepatocyte growth factor/scatter factor in colorectal carcinoma. *Cancer Res* 2000;60(21):6148-59.
 33. Song EK, Tai WM, Messersmith WA, et al. Potent antitumor activity of cabozantinib, a c-MET and VEGFR2 inhibitor, in a colorectal cancer patient-derived tumor explant model. *Int J Cancer* 2015;136(8):1967-75.
 34. Wilky BA, Rudek MA, Ahmed S, et al. A phase I trial of vertical inhibition of IGF signalling using cixutumumab, an anti-IGF-1R antibody, and selumetinib, an MEK 1/2 inhibitor, in advanced solid tumours. *Br J Cancer* 2015;112(1):24-31.
 35. Scalfani F, Kim TY, Cunningham D et al. A phase II/III study of dalotuzumab (MK-0646) treatment in combination with cetuximab and irinotecan for patients with metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(12):d1v258.
 36. Liao X, Lochhead P, Nishihara R, et al. Aspirin use, tumor PIK-3CA mutation, and colorectal cancer survival. *N Engl J Med* 2012;367(17):1596-606.
 37. Polakis P. The many ways of Wnt in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2007;17(1):45-51.
 38. Kahn M. Can we safely target the WNT pathway? *Nat Rev Drug Discov* 2014;13(7):513-32.
 39. Shao J, et al. Prostaglandin E2 stimulates the B-catenin/T cell factor-dependent transcription in colon cancer. *J Biol Chem* 2005;280:28:26565-72.
 40. Neuzillet C et al. Targeting the TGFβ pathway for cancer therapy. *Pharmacol Ther* 2015;147:22-31.
 41. Strosberg JR et al. A phase II study of RO4929097 in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2012;48(7):997-1003.
 42. Goel A, Nguyen TP, Leung HC, et al. De novo constitutional MLH1 epimutations confer early-onset colorectal cancer in two new sporadic Lynch syndrome cases, with derivation of the epimutation on the paternal allele in one. *Int J Cancer* 2011;128:869-78.
 43. Niessen RC, Hofstra RM, Westers H, et al. Germline hypermethylation of MLH1 and EPCAM deletions are a frequent cause of Lynch syndrome. *Genes Chromosomes Cancer* 2009;48:737-44.
 44. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005;23:609-17.
 45. Walter A, Houlston R, Tomlinson I. Association between chromosomal instability and prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis. *Gut* 2008;57:941-50.
 46. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138(6):2073-87.
 47. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of Fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3219-26.
 48. Watson P, Lin KM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Colorectal carcinoma survival among hereditary non-polyposis colorectal carcinoma family members. *Cancer* 1998;83:259-66.
 49. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of Fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3219-26.
 50. Van Allen EM, Miao D, Schilling B, et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science* 2015;350:207-11.
 51. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-20.
 52. Overman MJ, Kopetz S, McDermott RS, et al. Nivolumab ± ipilimumab in treatment (tx) of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): CheckMate-142 interim results. *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl; abstr 3501).
 53. Overman MJ, Lonardi S, Leone F, et al. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability high metastatic colorectal cancer. 2017 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 519. Presented January 21, 2017.
 54. Bendell JC, Kim TW, Goh BC, et al. Clinical activity and safety of cobimetinib (cobi) and atezolizumab in colorectal cancer (CRC). *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl; abstr 3502).
 55. Briggs S, Tomlinson I. Germline and somatic polymerase ε and δ mutations define a new class of hypermutated colorectal and endometrial cancers. *J Pathol* 2013;230:148-53.
 56. Ahn SM, Ansari AA, Kim J, et al. The somatic POLE P286R mutation defines a unique subclass of colorectal cancer featuring hypermutation, representing a potential genomic biomarker for immunotherapy. *Oncotarget* 2016;7(42):68638-49.
 57. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol* 2002;29:15-8.
 58. Mross K, Stefanic M, Gmehling D, et al. Phase I study of the angiogenesis inhibitor BIBF 1120 in patients with advanced solid tumors. *Clinical cancer research: An official journal of the American Association for Cancer Research*. 2010;16(1):311-9.
 59. Mross K, Buchert M, Frost A, et al. Vascular effects, efficacy and safety of nintedanib in patients with advanced, refractory colorectal cancer: a prospective phase I subanalysis. *BMC Cancer* 2014;14:510.
 60. Van Cutsem E, et al. Nintedanib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC for the treatment of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) refractory to standard therapies: results of the Phase III LUME-Colon 1 study. Abstract # LBA20_PR presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016 Congress in Copenhagen, Denmark, 7 - 11 October.
 61. Kienast Y, Klein C, Scheuer W, et al. Ang-2-VEGF-A Cross-Mab, a novel bispecific human IgG1 antibody blocking VEGF-A and Ang-2 functions simultaneously, mediates potent antitumor, antiangiogenic, and antimetastatic efficacy. *Clin Cancer Res* 2013;19(24):6730-40.
 62. Hidalgo M, Le Tourneau C, Massard C, et al. Results from the fist in human (FIH) phase I study of RO5520985 (RG7221), a novel bispecific human anti ANG2/anti VEGF-A antibody, administered as an intravenous infusion to patients with advanced tumors. *J Clin Oncol* 2014;32:5s(Suppl; abstr 2525).