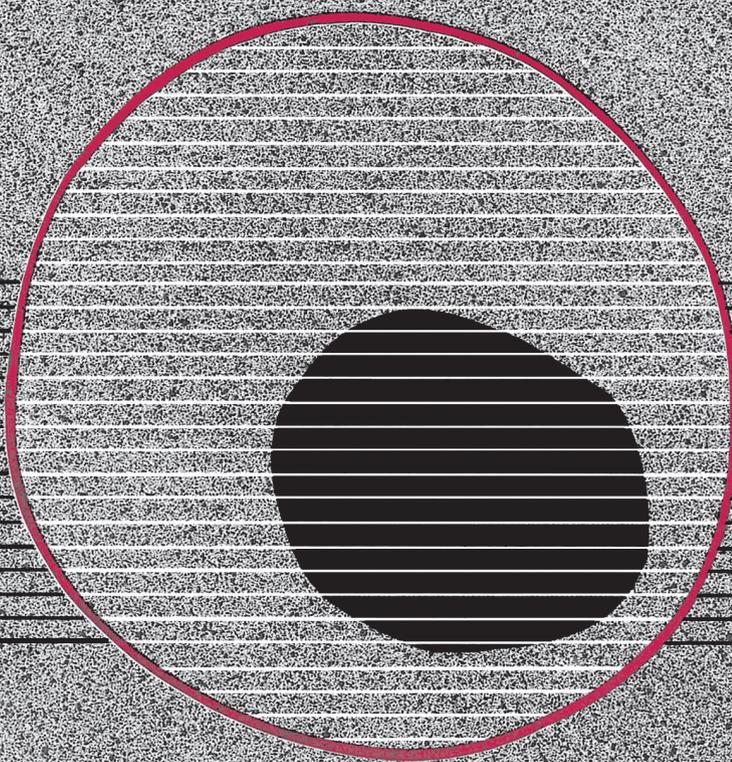


revisiones en

CANCER

CÁNCER COLORRECTAL (I)

VOL. 25, NÚM. 1, 2011

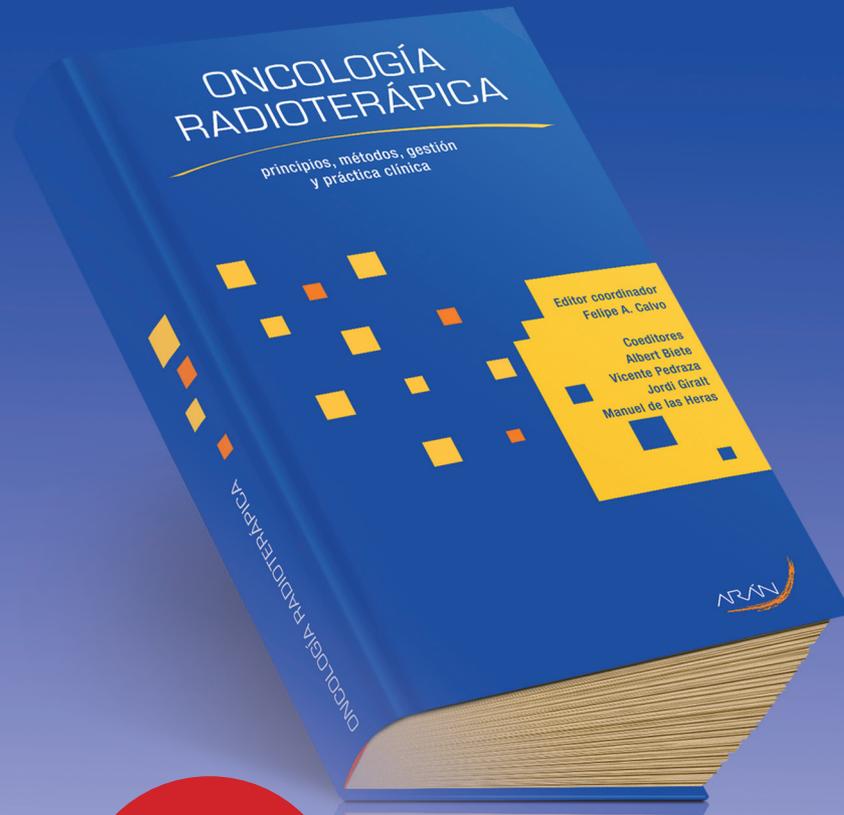


ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

principios, métodos, gestión
y práctica clínica

Editor coordinador: Felipe A. Calvo

Coeditores: Albert Biete, Vicente Pedraza, Jordi Giralt, Manuel de las Heras



- Más de 100 autores
- Más de 1.500 páginas
- Múltiples imágenes
- 215 x 275 mm
- Encuadernación de lujo

310 €

Para pedidos envíe esta tarjeta a:



Castelló, 128, 1º
Tel.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
28006 Madrid
e-mail: pedidos@grupoaran.com
www.grupoaran.com

Deseo recibir ejemplares

Apellidos y nombre

Dirección

Población y provincia..... C. P.

Teléfono Fax

e-mail.....

Especialidad.....

Centro de trabajo.....

Forma de pago: Contra reembolso Talón

revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klasterky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2011. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.

Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.

Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>



Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en

CANCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- | | |
|---|-------|
| <input type="checkbox"/> MIR y Estudiantes*: | 50 € |
| <input type="checkbox"/> Médicos Especialistas: | 76 € |
| <input type="checkbox"/> Organismos y Empresas: | 121 € |
| <input type="checkbox"/> Extranjeros (zona Euro): | 296 € |
| <input type="checkbox"/> Resto de países: | 402 € |

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2011

DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos _____
Dirección _____
Tel. _____ E-mail: _____
Población _____ Cod. Postal _____ Provin. _____
Especialidad _____ Centro _____ Cargo _____

SUSCRÍBANME A:

revisiones en

CANCER

(6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
- Mediante talón n.º _____ que adjunto
- Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en **CANCER**

BANCO/CAJA _____

DIRECCIÓN _____ POBLACIÓN _____ C.P. _____

TITULAR DE LA CUENTA _____

CÓDIGO C/C.: BANCO SUCURSAL D.C. N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma) _____

de _____ de 20 _____

DOCUMENTO PARA EL BANCO



Más información o envíos a:

Castelló, 128 - 28006 Madrid - Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 25

NÚM. 1

Epidemiología y nueva estadificación del cáncer colorrectal J. C. Cámara Vicario, N. Romero Laorden	7
Identificación del cáncer hereditario de colon no polipósico (HNPCC) T. Caldés	10
Situación actual del diagnóstico precoz del cáncer colorrectal A. Castells, A. Serradesanferm, M. Pellisé, J. M. Augé, S. Polbach, J. Grau, A. Trilla	20
Biomarcadores moleculares en el tratamiento personalizado del cáncer colorrectal I. Núñez Hernández, L. de Mattos-Arruda, R. Dienstmann, J. Tabernero	27
Cáncer epitelial de ovario: tratamiento médico de los estadios I y II P. Khosravi Shahi, R. Márquez, A. González Martín	40

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 25

No. 1

Colorectal cancer epidemiology and new staging system J. C. Cámara Vicario, N. Romero Laorden	1
Screening of lynch síndrome (HNPCC) T. Caldés	10
Early detection of colorectal cancer: an update A. Castells, A. Serradesanferm, M. Pellisé, J. M. Augé, S. Polbach, J. Grau, A. Trilla	20
Molecular biomarkers in the personalized treatment of colorectal cancer I. Núñez Hernández, L. de Mattos-Arruda, R. Dienstmann, J. Tabernero	27
Ephitelial ovarian cancer medical treatment of stage I and II P. Khosravi Shahi, R. Márquez, A. González Martín	40

Epidemiología y nueva estadificación del cáncer colorrectal

J. C. CÁMARA VICARIO, N. ROMERO LAORDEN

Unidad de Oncología Médica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

RESUMEN

El cáncer colorrectal (CCR) representa un problema de salud importante en los países occidentales. En España supone la segunda causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres tras los tumores de pulmón y mama. La edad avanzada, los antecedentes familiares y determinadas enfermedades (enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes...) incrementan el riesgo de padecer CCR. La obesidad, el exceso de grasas y las dietas hipercalóricas también se asocian a una mayor probabilidad de desarrollar CCR. Otros factores de la dieta como la ingesta de fibra, fruta y vegetales parecen reducir el riesgo de CCR.

El análisis de 109.953 pacientes del registro SEER ha conducido a una modificación de la estadificación del CCR. En la actualidad el estadio II se subdivide en IIA (T3), IIB (T4a) y IIC (T4b) y se han revisado las definiciones de las categorías N con el fin de reflejar la importancia pronóstica del número de ganglios afectos. Además se incluye la presencia de depósitos tumorales en el apartado de factores pronósticos y se subdividen los estadios IV en IVA y IVB en función del número de localizaciones metastásicas.

PALABRAS CLAVE: Cáncer colorrectal. Epidemiología. Factores de riesgo. Estadificación.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is a major public health problem in western countries. In Spain, CRC is the second cause of cancer mortality in men and women after lung and breast cancer. Advanced age, familiar history of colon cancer and adenomas, and several diseases (inflammatory bowel disease, diabetes mellitus) are associated with increased risk of developing CRC. Obesity, high caloric intake and ingestion of fat or red meat are also associated with and increased CRC risk. Other dietary factors like high fiber, vegetables and fruits intake are generally believed to be protective.

Based on a new survival analysis of the 109,953 patients included in the SEER database, stage II is now subdivided into IIA (T3), IIB (T4a) and IIC (T4b), and definitions of N1 and N2 disease have been revised in order to reflect the prognostic impact of the number of involved regional lymph nodes. Other changes include the new site-specific prognostic factor "tumor deposits" and the division of M1 disease into M1a (one organ/site) and M1b (> 1 organ/site).

KEY WORDS: *Colorectal cancer. Epidemiology. Risk factors. Staging.*

EPIDEMIOLOGIA DEL CÁNCER COLORRECTAL

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad frecuente y con un importante impacto en la morbi-mortalidad. Su incidencia se relaciona con factores medioambientales y genéticos, como se describirá más adelante en este artículo.

INCIDENCIA

La frecuencia de estos tumores se ha relacionado con factores económicos, siendo mayor en países más desa-

rrrollados. Globalmente las tasas más elevadas se encuentran en Estados Unidos, Australia y noroeste de Europa, donde la incidencia se multiplica por 10 con respecto a África y Asia.

En los Estados Unidos el CCR representa la tercera causa de muerte por cáncer en ambos sexos por detrás del cáncer de pulmón y próstata en el hombre y cáncer de mama y pulmón en la mujer. Esto representa unos 147.000 nuevos casos al año (102.900 son de colon y el resto de origen rectal) y alrededor de 50.000 muertes por la enfermedad en dicho país (1), lo que supone

alrededor del 9% de todos los fallecimientos por cáncer.

En la Unión Europea y considerando ambos sexos de forma conjunta el CCR se sitúa como la tercera neoplasia más frecuente después del cáncer de mama y próstata y supone también la tercera causa de muerte por cáncer tras los tumores de pulmón y mama (2,3).

La incidencia de cáncer en los registros españoles en el periodo 1998-2002 fue de entre 324 y 511 casos/100.000 hombres y de entre 204 y 286 casos/100.000 mujeres, siendo más frecuente en las provincias del norte del país. De acuerdo con los datos recogidos en GLOBOCAN 2008 (3), en nuestro país se diagnostican más de 28.000 casos anualmente, aproximadamente 16.000 de ellos hombres y 12.000 mujeres, lo que supone cerca del 14% del total de todos los cánceres y constituye la *segunda causa de muerte por cáncer a nivel nacional*.

FACTORES DE RIESGO

La gran mayoría de neoplasias colorrectales son esporádicas. La historia familiar y el nivel de actividad física son factores de riesgo para el cáncer de colon, aunque esta asociación parece ser más controvertida con los tumores rectales (4). No obstante, a la espera de más estudios que confirmen estos datos, consideraremos ambas entidades en conjunto.

La edad es el principal factor de riesgo para desarrollar CCR. Su incidencia comienza a aumentar a partir de los 40 años, diagnosticándose en el 90% de los casos a partir de los 50 años. En las sociedades occidentales el riesgo de padecerlo en la década de los 80 es 1/10 para hombres y 1/15 para mujeres.

Antecedentes familiares y personales: respecto a la historia familiar los dos síndromes más frecuentes son la poliposis adenomatosa familiar (PAF) y el cáncer colorrectal hereditario no polipósico (Sd Lynch), ambos con transmisión autosómica dominante, que suponen menos del 5% del total de casos de CCR (5,6).

La poliposis adenomatosa familiar y sus variantes (Sd Gardner, Sd Turcot, poliposis adenomatosa familiar atenuada) contribuyen a menos del 1% de CCR. En la forma clásica, aparecen durante la infancia múltiples adenomas colónicos, desarrollando síntomas en la juventud y presentado cáncer de colon en el 90% de los individuos no tratados a la edad de 45 años. La forma atenuada presenta un riesgo similar, pero la edad de presentación es 10 años mayor (7) y es característica su aparición en judíos Ashkenazi (6% de esta población). Estas entidades están causadas por la mutación en el gen de la poliposis adenomatosa colónica localizado en cromosoma 5, dependiendo sus diferentes fenotipos del lugar exacto donde se encuentre la mutación en dicho gen.

El síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario no polipósico es más común que el anterior, con una incidencia del 1-5% del total de CCR. Se caracteriza por la aparición de neoplasias predominantemente en colon derecho, en torno a la década de los 40 años. Asimismo se asocia con el desarrollo de otros tumores: endometriales, ováricos, gástricos, intestino delgado, sistema hepatobiliar y uroteliales. Este síndrome se debe a la mutación en uno de los genes reparadores hMLH1, hMSH2, hMSH6 o PMS2.

No sólo la detección de síndromes genéticos, sino la simple presencia de antecedentes personales o familiares de cáncer colorrectal o pólipos adenomatosos incrementan el riesgo para desarrollar futuros tumores.

—Se ha descrito una incidencia de tumores metacrónicos primarios de colon en 1,5-3% de pacientes en los primeros 5 años tras la cirugía.

—La presencia de pólipos en una colonoscopia mayores de 1 cm (especialmente si son múltiples), aumenta el riesgo en torno al 3,5-6,5%.

—Tener un familiar de primer grado con CCR multiplica el riesgo 1,7 veces respecto a la población general, siendo mayor en función del número de familiares afectados y la edad temprana del diagnóstico (8).

La *enfermedad inflamatoria intestinal* tipo colitis ulcerosa es un factor de riesgo para desarrollar CCR con respecto a la población general, siendo la extensión y la duración de la enfermedad los principales determinantes. El riesgo puede llegar a aumentar entre 5-15 veces si existe una afectación extensa, no habiéndose demostrado en los casos de proctitis aislada un incremento significativo del riesgo de CCR (9). Respecto al tiempo de evolución de la enfermedad, es a partir de los 8 años de evolución cuando se ha descrito aumento de la incidencia de tumores, llegando a afectar al cabo de 40 años de pancolitis al 30% de los pacientes.

La evidencia con respecto a la enfermedad de Crohn es mucho más limitada, aunque parece existir un riesgo similar en casos de inflamación extensa (10).

La *diabetes mellitus* también se ha asociado al riesgo de padecer CCR (11-13), estimándose que presentan una incidencia 30% superior a las personas no diabéticas de acuerdo con un metaanálisis en el que se recogían 15 estudios y más de 2 millones de pacientes (14). Esta relación se debe al papel de la insulina como factor de crecimiento esencial para la mucosa colónica, por lo que la insulino terapia crónica podría estimular la proliferación tumoral a este nivel (15,16).

Otros factores que se han relacionado con un incremento de incidencia del CCR son:

—La colecistectomía se ha asociado con tumores de colon derecho (17), aunque existe cierta discordancia en la literatura (18).

—El enolismo crónico, particularmente en pacientes con consumo superior a 45 g/día, también se ha relacionado (19), probablemente por su interferencia con la absorción de folato (20).

—La obesidad multiplica la incidencia de CCR 1,5 veces con respecto a pacientes con IMC por debajo de 25, así como aumenta el riesgo de fallecer por esta patología.

—El tabaquismo parece aumentar su incidencia y podría empeorar su pronóstico aumentando la mortalidad de la enfermedad (21).

—Menos conocidos: la enfermedad coronaria cardíaca, anastomosis ureterocólica, acromegalia, consumo elevado de carne roja y cafeína, mutaciones en gen BRCA, radioterapia pélvica, esófago de Barret, infecciones (*H. pylori*, *S. bovis*, virus JC, VPH, VIH), linfoma Hodgkin tratado.

FACTORES PROTECTORES

Una *dieta* rica en fibra, frutas y hortalizas parece disminuir la incidencia de CCR (22,23) con un riesgo relativo de aproximadamente 0,5. Sin embargo existen ciertas controversias, ya que en un estudio prospectivo de más de 100.000 pacientes no se encontraron diferencias significativas (24), y en un segundo estudio con más de 700.000 pacientes (en el que se incluyó el anterior) se concluyó que comer 800 gramos de frutas/hortalizas diariamente disminuía el riesgo de cáncer de colon distal pero no proximal (25).

La fibra es otro de los factores que se han involucrado en la patogénesis del cáncer colorrectal (26-28), a pesar de que la evidencia científica tampoco ha alcanzado en todos los casos la significación estadística (29,30).

Los almidones resistentes (destacando el butirato) se han propuesto como agentes quimiopreventivos, sin haberse demostrado su eficacia en ensayo clínico (31).

El ácido fólico ha demostrado inhibir la patogénesis tumoral en diversos tejidos, incluyéndose el colon (32). Sin embargo, su papel protector no está claro y no se ha podido objetivar en los múltiples estudios realizados e incluso en alguno de ellos se ha observado un incremento en la incidencia de CCR al suplementar a la población (33-35).

El calcio en la dieta o mediante su administración en suplementos ha sido estudiado ampliamente por su posible papel preventivo (36,37) Sin embargo, en el único estudio prospectivo con más de 36.000 mujeres postmenopáusicas en el que se aleatorizó a recibir calcio más vitamina D o placebo no se encontraron diferencias significativas tras 7 años de seguimiento. A pesar de este resultado se consideró como posible sesgo del ensayo una dosis insuficiente (38) y hoy en día el colegio Americano de Gastroenterología recomienda suplementos de calcio en la prevención primaria o secundaria.

Otros factores que se han postulado como protectores en CCR son: vitamina B6, magnesio, consumo de

ajo y ácidos grasos omega 3, actividad física, antioxidantes... sin tener en el momento actual evidencia suficiente que confirme esta asociación.

Los *antiinflamatorios no esteroideos* (AINE) han demostrado disminuir la incidencia de adenomas colónicos y cáncer (39-41). Sin embargo las bases fisiológicas que producen este papel preventivo son aún desconocidas.

Se encuentra en estudio la quimiopreención con DFMO (difluorometilornitina, inhibidor enzimático con acción citotóxica indicado actualmente en la enfermedad del sueño) y sulindaco, con datos prometedores en estudios iniciales (42).

La *terapia hormonal sustitutiva* combinada en mujeres postmenopáusicas se ha asociado a una reducción en el riesgo de padecer CCR (43-45). Sin embargo no se recomienda su uso con este fin por considerarse factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama.

Las *estatinas* han sido estudiadas como factor protector en varios tumores, entre ellos el cáncer de colon, aunque los datos son aún contradictorios (46-48).

TENDENCIA

En EE. UU. su incidencia ha descendido ligeramente entre 1998 y 2006 (49) (alrededor de un 2,4%), mientras en el resto de los países occidentales la tendencia ha sido contraria. La única excepción son los tumores de colon ascendente/ciego donde el aumento de incidencia ha sido generalizado (50-52). Este cambio en la localización anatómica de las neoplasias colónicas podría estar en relación con las características de las técnicas diagnósticas endoscópicas (deficiente preparación del colon proximal, colonoscopias incompletas, compromiso de visibilidad por la configuración anatómica, etc.) (53,54).

En congruencia con la hipótesis anterior, la supervivencia a 5 años ha mejorado significativamente en pacientes diagnosticados de cáncer de colon descendente y transversal, pero no así en tumores proximales (55).

En nuestro país se objetivó un aumento significativo de la incidencia de cáncer de colon en hombres entre 1983 y 2002. Sin embargo en mujeres se observó tan sólo un ligero aumento de la incidencia en algunos registros, mientras que en otros las tasas permanecieron estables durante el periodo de estudio.

La mortalidad continúa manteniéndose elevada en los datos recogidos en los últimos registros españoles, constituyendo la segunda localización tumoral en importancia en hombres y en mujeres, con una tendencia temporal estable, con un descenso medio del 0,5% anual desde el año 2001 en hombres y un poco más relevante, del 1,2% anual, en mujeres desde mediados de los años noventa (56) (Fig. 1).

Sin embargo debemos tener en cuenta que los datos de mortalidad no reflejan la verdadera incidencia de la

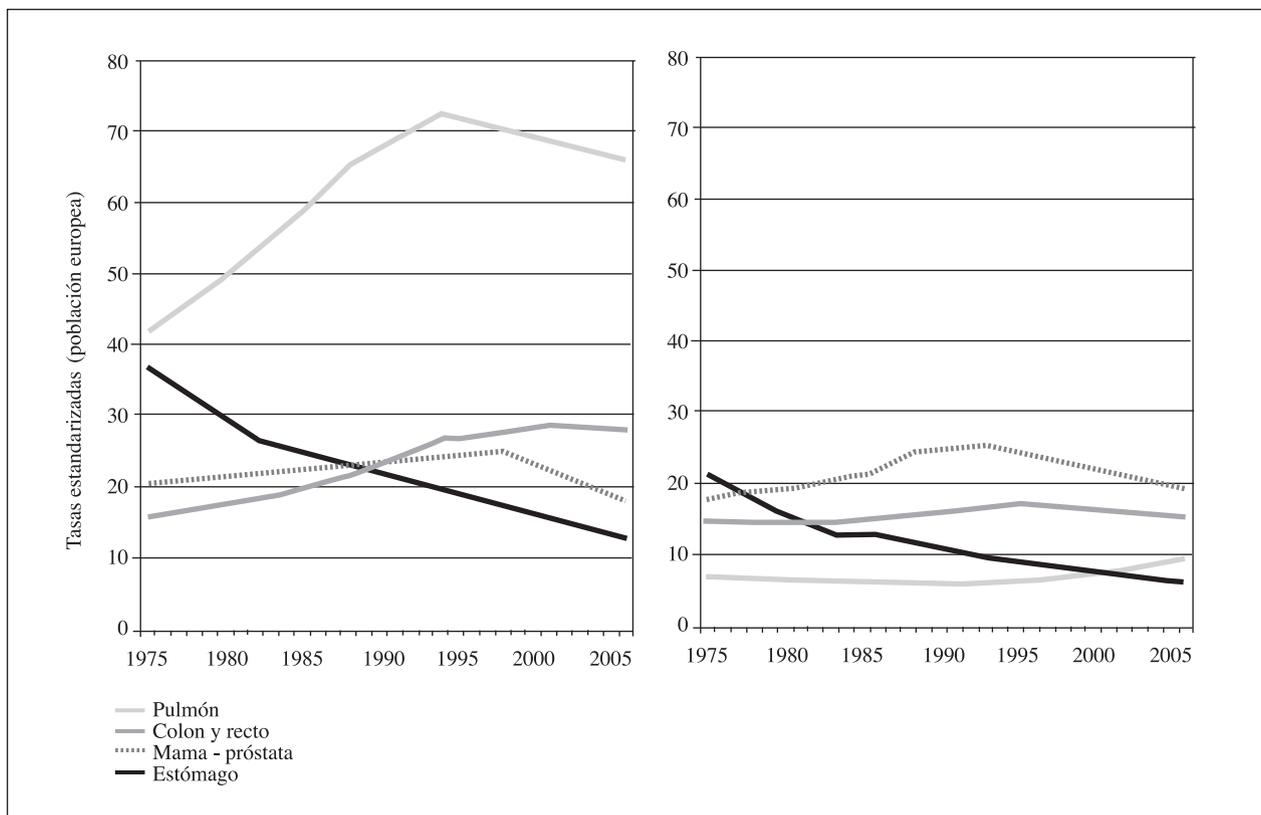


Fig. 1. Tasas de mortalidad en España. Imagen adaptada del artículo "La situación del cáncer en España, 1975-2006". Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III.

enfermedad, ya que la supervivencia ha mejorado en los últimos años, principalmente en personas jóvenes.

SUPERVIVENCIA

Globalmente los fallecimientos por cáncer han disminuido progresivamente desde mediados de la década de los 80 en países occidentales, atribuyéndose principalmente a la mejoría en el diagnóstico precoz y la mayor eficacia de los tratamientos antineoplásicos, destacando el papel de la adyuvancia tras resección del tumor primario.

Las mejores tasas de supervivencia se encuentran en EE. UU. (donde precisamente se ha notificado una mayor incidencia), con una supervivencia del 61% a 5 años para todos los pacientes diagnosticados, independientemente del estadio. En contraste, los valores más negativos de supervivencia a 5 años se han descrito en China y países del este de Europa, con un porcentaje global del 30%.

En España el cáncer es la causa principal de mortalidad en varones desde 2000 y la segunda causa en mujeres desde hace décadas. En el año 2007 64.000 hombres (3 de cada 1.000) y 39.000 mujeres (2 de cada 1.000) fallecieron por esta razón (57).

Según los datos de GLOBOCAN 2008, el CCR fue responsable en nuestro país del 12% de las defunciones por cáncer en hombres y el 15% en mujeres, lo que supone la muerte de 8.311 hombres y 5.992 mujeres al año. Las tasas españolas se mantienen por debajo del promedio europeo, pero con una mortalidad ya superior a la de Francia, Italia y Reino Unido (2).

Respecto a la variabilidad provincial dentro del país, es muy baja y similar en ambos sexos, siendo el País Vasco y Girona donde se observan las tasas más altas (Fig. 2).

ESTADIFICACIÓN DEL CCR

La sexta edición del *Manual para la Estadificación del Cáncer* de la AJCC subdividió a los estadios II de CCR en estadios IIA (T3) y IIB (T4) y a los tumores con afectación ganglionar en estadios IIIA (T1-2 N1), IIIB (T3-4 N1) y IIIC (N2). Sin embargo, algunos aspectos como el impacto del estadio T en los pacientes N2 no se evaluaron de forma muy exhaustiva, considerándose todos ellos como estadios IIIC.

Un análisis posterior de casi 110.000 pacientes con cáncer de colon y recto incluidos en el registro *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) entre

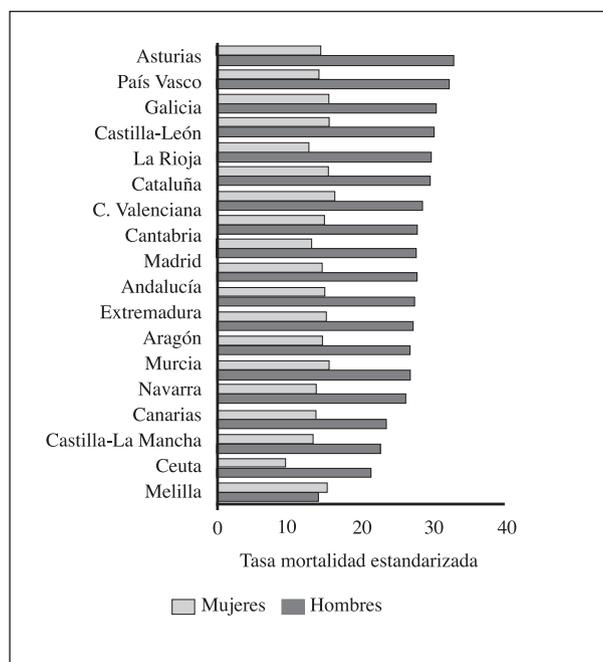


Fig. 2. Mortalidad por cáncer colorrectal por comunidades autónomas en 2002-2006. Imagen adaptada del artículo "La situación del cáncer en España, 1975-2006". Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos.

los años 1992 y 2004 (58,59) ha permitido identificar diferencias en supervivencia que han servido para recomendar las consiguientes modificaciones de la actual clasificación TNM. En dicho análisis se subestratificó a los pacientes con tumores T4 en T4a (perforación del peritoneo visceral) y T4b (invasión de estructuras/órganos vecinos) y a los estadios III en relación al número de ganglios afectados (N1a: 1 ganglio, N1b: 2-3 ganglios, N2a: 4-6 ganglios, N2b: ≥ 7 ganglios). Posteriormente se calculó la supervivencia observada y la supervivencia relativa (ajustada por morbilidad asociada a la edad) para cada uno de estos estratos de pacientes. En la tabla I pueden observarse las distintas supervivencias observadas para los pacientes con cáncer de colon. La tabla II muestra los mismos datos para los pacientes con cáncer de recto. Como puede observarse, los pacientes con estadios T1-2 N2 (IIIC en la 6ª edición) presentan un mejor pronóstico que el resto de los pacientes N2, lo que justificaría el cambio a estadios IIIA o IIIB. Del mismo modo, el pronóstico de los pacientes T4N1 (IIIB en la 6ª edición) es claramente peor al resto de los estadios N1 y similar al de los estadios IIIC.

TABLA I

SUPERVIVENCIAS EN LOS DIFERENTES SUBESTADIOS I-III DE CÁNCER DE COLON (SEER DATABASE)

Estadio (TN)	Superv. observada a 5 años (%)	Superv. relativa a 5 años (%)	TNM (6ª edición)	TNM (7ª edición)
T1N0	78,7	97,4	I	I
T2N0	74,3	96,8	I	I
T3N0	66,7	87,5	IIA	IIA
T4aN0	60,6	79,6	IIB	IIB
T4bN0	45,7	58,4	IIB	IIC
T1-2N1a	73,7	90,7	IIIA	IIIA
T1-2N1b	67,2	83,0	IIIA	IIIA
T1-2N2a	64,7	79,0	IIIC	IIIB
T3N1a	58,0	74,2	IIIB	IIIB
T4aN1a	52,2	67,6	IIIB	IIIB
T3N1b	51,7	65,3	IIIB	IIIB
T1-2N2b	51,8	62,4	IIIC	IIIB
T4aN1b	42,1	54,0	IIIB	IIIB
T3N2a	42,8	53,4	IIIC	IIIB
T4aN2a	32,5	40,9	IIIC	IIIC
T3N2b	30,4	37,3	IIIC	IIIC
T4bN1a	30,6	38,5	IIIB	IIC
T4bN1b	25,4	31,2	IIIB	IIC
T4bN2a	18,3	23,3	IIIC	IIIC
T4aN2b	17,5	21,8	IIIC	IIIC
T4bN2b	12,9	15,7	IIIC	IIIC

En cursiva: cambios entre la 6ª y 7ª edición.

TABLA II

SUPERVIVENCIAS EN LOS DIFERENTES SUBESTADIOS I-III DE CÁNCER DE RECTO (SEER DATABASE)

Estadio (TN)	Superv. observada a 5 años (%)	Superv. relativa a 5 años (%)	TNM (6ª edición)	TNM (7ª edición)
T1N0	81,4	96,6	I	I
T2N0	75,7	92,1	I	I
T3N0	64,0	78,7	IIA	IIA
T4aN0	55,7	69,2	IIB	IIB
T4bN0	44,7	53,6	IIB	IIC
T1-2N1	72,7	85,1	IIIA	IIIA
T1N2a	73,8	82,7	IIIC	IIIA
T2N2a	58,2	67,7	IIIC	IIIB
T3N1a	55,4	66,9	IIIB	IIIB
T4aN1a	53,2	65,6	IIIB	IIIB
T3N1b	49,7	59,7	IIIB	IIIB
T1N2b	53,2	59,3	IIIC	IIIB
T4aN2a	44,3	53,1	IIIC	IIIC
T4aN1b	43,9	52,6	IIIB	IIIB
T3N2a	42,5	49,9	IIIC	IIIB
T2N2b	41,7	46,2	IIIC	IIIB
T3N2b	32,0	37,5	IIIC	IIIC
T4aN2b	24,5	28,5	IIIC	IIIC
T4bN1	24,3	28,5	IIIB	IIC
T4bN2a	18,5	22,1	IIIC	IIIC
T4bN2b	12,3	14,1	IIIC	IIIC

En cursiva: cambios entre la 6ª y 7ª edición.

SUBDIVISIÓN DE LAS CATEGORÍAS T4, N1 Y N2

Los pacientes con estadios T4a (tumores que sobrepasan la superficie peritoneal) tienen mejores supervivencias que los estadios T4b (invasión directa de órganos/estructuras adyacentes), independientemente de si se trata de un estadio N0, N1 o N2 (diferencias en torno al 15-25% en supervivencia observada y relativa).

Del mismo modo, el número de ganglios afectados condiciona diferencias significativas en la supervivencia. Los pacientes con un único ganglio afecto (N1a) presentan una supervivencia entre un 5 y un 13% mejor que los pacientes con 2-3 ganglios positivos (N1b), independientemente de la categoría T. Asimismo, los pacientes con 4-6 ganglios afectados (N2a) tienen una mejor supervivencia (5-19% mejor) que los pacientes con 7 o más ganglios (N2b) para cualquier estadio T.

Todas estas diferencias observadas han conducido a la modificación del TNM en su séptima edición, subdividiendo los estadios IIB en IIB (T4a) y IIC (T4b), modificando las categorías N2 más favorables de estadio IIIC a estadio IIIA (T1N2a) o IIIB (T2N2a, T1-2N2b, T3N2a) y transformando los estadios menos favorables T4N1 de IIIB a IIIC.

No existen diferencias significativas para los distintos estadios entre los pacientes con cáncer de colon y de recto, excepto para los estadios T2N2a (peor supervivencia en recto que en colon) y T4aN2a (mejor supervivencia en recto que en colon), por lo que se mantiene un sistema de estadificación común para ambos tipos de tumores. En las tablas III y IV se resumen las definiciones de las diferentes categorías T, N y M y los correspondientes estadios según la 7ª edición del manual de estadificación de la AJCC (60).

TABLA III

DEFINICIONES DE LAS CATEGORÍAS T, N Y M DE LOS TUMORES DE COLON Y RECTO

Tumor primario (T)

Tx	Tumor primario no determinado
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : tumor intraepitelial o invasión de la lámina propia
T1	Tumor que invade la submucosa
T2	Tumor que invade la muscular propia
T3	Tumor que sobrepasa la muscular propia e invade los tejidos pericólicos
T4a	Tumor que sobrepasa la superficie del peritoneo visceral
T4b	El tumor invade directamente o se encuentra adherido a estructuras u órganos vecinos*

*La invasión directa de otros órganos (T4b) debe ser confirmada microscópicamente. La adhesión macroscópica a otros órganos se considera cT4b, pero si no se confirma histológicamente el estadio patológico será pT1-4a.

Ganglios linfáticos regionales (N)

Nx	Ganglios linfáticos no evaluados
N0	Ausencia de metástasis ganglionares
N1a	Metástasis en 1 ganglio linfático
N1b	Metástasis en 2-3 ganglios linfáticos
N1c	Implantes tumorales en subserosa, mesenterio o tejidos pericólicos no peritoneizados, sin evidencia de ganglio linfático residual
N2a	Metástasis en 4-6 ganglios linfáticos
N2b	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos

Nota: la presencia de un implante tumoral satélite en la grasa pericólica sin evidencia de ganglio linfático residual puede deberse a invasión discontinua del tumor primario, invasión venosa con extensión extravascular (V1/2) o la afectación masiva de un ganglio linfático (N1/2). Estos nódulos se deben contabilizar de forma separada en la definición de categoría N, mientras que la invasión discontinua o la invasión venosa se deben describir dentro de la categoría de depósitos tumorales.

Metástasis a distancia (M)

M0	Ausencia de metástasis a distancia
M1a	Metástasis confinadas a un solo órgano o localización
M1b	Metástasis en más de un órgano o localización o diseminación peritoneal

Grado histológico (G)

Gx	Grado histológico no establecido
G1	Tumores bien diferenciados
G2	Tumores moderadamente diferenciados
G3	Tumores pobremente diferenciados
G4	Tumores indiferenciados (corresponden al tipo histológico de carcinomas indiferenciados)

Nota: habitualmente los tumores G1 y G2 se agrupan bajo el epígrafe de tumores de bajo grado y los G3 y G4 como tumores de alto grado.

Tumor residual (R)

R0	Resección completa con márgenes histológicamente negativos
R1	Resección incompleta con márgenes histológicamente afectados tras la resección del tumor
R2	Resección incompleta con márgenes macroscópicamente afectados o enfermedad macroscópica residual tras la resección

NÚMERO DE GANGLIOS AISLADOS

Existe una fuerte asociación entre el número de ganglios linfáticos aislados y el pronóstico de los pacientes con cáncer de colon y recto (61-64). En los 109.953 pacientes del SEER el número de ganglios aislados también correlaciona con la probabilidad de supervivencia, especialmente en los tumores T3 (59), por lo que se mantiene la recomendación de aislar y analizar un mínimo de 10-12 ganglios.

TABLA IV

ESTADIOS AJCC PARA CÁNCER DE COLON Y RECTO EN FUNCIÓN DE LAS DISTINTAS CATEGORÍAS TNM

Estadio	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
IIIC	T1-T2	N2b	M0	C	C1
	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a	-	-
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b	-	-

Nota: cTNM se refiere a la clasificación clínica. pTNM se refiere a la clasificación patológica. El prefijo y se refiere a la clasificación de tumores que han recibido tratamiento neoadyuvante. El prefijo r se reserva para la estadificación de pacientes que han recidivado.

FACTORES PRONÓSTICOS

Además de la elevación del CEA preoperatorio, en la 7ª edición del manual de estadificación de la AJCC se incluyen diversos factores pronósticos relacionados con el análisis patológico.

La presencia de implantes tumorales en la grasa pericólica o perirrectal o en el mesenterio sin evidencia de tejido linfático residual se clasifica como presencia de *depósitos tumorales* y su número debe ser reflejado en el informe patológico en el apartado de factores pronósticos. Si estos depósitos se observan adyacentes a lesiones T1-T2 el tumor se debe considerar como un estadio N1c.

—*Grado de regresión tumoral (GRT):* la respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante es un factor

pronóstico fundamental en los pacientes con cáncer de recto tratados con quimio-radioterapia preoperatoria. Aquellos pacientes que alcanzan una respuesta patológica completa o casi completa presentan un menor riesgo de recidiva de la enfermedad. Para su clasificación se propone una escala de cuatro categorías: GRT 0 = no células tumorales viables (respuesta completa); GRT 1 = células tumorales aisladas o pequeños grupos de células (respuesta moderada); GRT 2 = carcinoma residual en el seno de fibrosis (respuesta mínima); GRT 3 = mínima reducción tumoral con neoplasia residual extensa (pobre respuesta).

—*Margen de resección circunferencial (MRC):* el examen minucioso del margen de resección es especialmente relevante en los segmentos de colon y recto no recubiertos por peritoneo y, sobre todo, en los tercios medio e inferior del recto en los que toda la superficie de la pieza debe considerarse como MRC por estar completamente desprovistos de peritoneo. En los tumores de recto resecados mediante una extirpación total del mesorrecto es la propia fascia mesorrectal la que debe representar el MRC y su examen cuidadoso por el patólogo determinará si la resección ha sido o no adecuada. Además debe medirse y expresarse en mm la menor distancia del tumor a dicha fascia a lo largo de todo el MRC de la pieza. Distancias menores de 1 mm se acompañan de un incremento significativo del riesgo de recidiva local.

Otros factores moleculares como la inestabilidad de microsátélites, la pérdida de heterocigosidad de 18q o la mutación del gen *kras* aún no han sido incorporados a la estadificación patológica del cáncer colorrectal.

CORRESPONDENCIA:

J. C. Cámara Vicario
Unidad de Oncología Médica
Hospital Universitario Fundación Alcorcón
C/ Budapest, 1
28922 Alcorcón, Madrid
e-mail: jccamara@fhacorcon.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66.
2. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581-592.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin

DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available at: <http://globocan.iarc.fr>

4. Wei EK, Giovannucci E, Wu K, et al. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. *Int J Cancer* 2004;108:433.

5. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* 1993;104:1535.
6. Ponz de Leon M, Sassatelli R, Benatti P, Roncucci L. Identification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the general population. The 6-year experience of a population-based registry. *Cancer* 1993;71:3493.
7. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med* 1995;46:371.
8. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996;110:331.
9. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990;323:1228.
10. Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut* 1994;35:1590.
11. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, et al. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med* 2006;166:1871.
12. Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:587.
13. He J, Stram DO, Kolonel LN, et al. The association of diabetes with colorectal cancer risk: the Multiethnic Cohort. *Br J Cancer* 2010;103:120.
14. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1679.
15. Watkins LF, Lewis LR, Levine AE. Characterization of the synergistic effect of insulin and transferrin and the regulation of their receptors on a human colon carcinoma cell line. *Int J Cancer* 1990;45:372.
16. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control* 1995;6:164.
17. Reid FD, Mercer PM, Harrison M, Bates T. Cholecystectomy as a risk factor for colorectal cancer: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:160.
18. Todoroki I, Friedman GD, Slattey ML, et al. Cholecystectomy and the risk of colon cancer. *Am J Gastroenterol* 1999;94:41.
19. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 2004;140:603.
20. Harnack L, Jacobs DR, Nicodemus K, et al. Relationship of folate, vitamin B-6, vitamin B-12 and methionine intake of incidence of colorectal cancers. *Nutr Cancer* 2002;43:152.
21. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, et al. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2765.
22. Kim YI, Mason JB. Nutrition chemoprevention of gastrointestinal cancers: a critical review. *Nutr Rev* 1996;54:259.
23. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, et al. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:525.
24. Michels KB, Giovannucci E, Joshipura KJ, et al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1740.
25. Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, et al. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1471.
26. Bingham SA, Day NE, Luben R, et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 2003;361:1491.
27. Larsson SC, Giovannucci E, Bergkvist L, et al. Whole grain consumption and risk of colorectal cancer: a population-based cohort of 60,000 women. *Br J Cancer* 2005;92:1803.
28. Dahm CC, Keogh RH, Spencer EA, et al. Dietary fiber and colorectal cancer risk: a nested case-control study using food diaries. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:614.
29. Beresford SA, Johnson KC, Ritenbaugh C, et al. Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:643.
30. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. *JAMA* 2005;294:2849.
31. Williams EA, Coxhead JM, Mathers JC. Anti-cancer effects of butyrate: use of micro-array technology to investigate mechanisms. *Proc Nutr Soc* 2003;62:107.
32. Choi SW, Mason JB. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J Nutr* 2000;130:129.
33. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 2007;297:2351.
34. Logan RF, Grainge MJ, Shepherd VC, et al. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2008;134:29.
35. Mason JB, Dickstein A, Jacques PF, et al. A temporal association between folic acid fortification and an increase in colorectal cancer rates may be illuminating important biological principles: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1325.
36. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Dairy foods, calcium and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1015.
37. Shaikat A, Scouras N, Schünemann HJ. Role of supplemental calcium in the recurrence of colorectal adenomas: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2005;100:390.
38. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354:684.
39. Soumaoro LT, Uetake H, Higuchi T, et al. Cyclooxygenase-2 expression: a significant prognostic indicator for patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:8465.
40. Sheehan KM, Sheahan K, O'Donoghue DP, et al. The relationship between cyclooxygenase-2 expression and colorectal cancer. *JAMA* 1999;282:1254.
41. Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2. *N Engl J Med* 2007;356:2131.
42. Meyskens FL, Jr, McLaren CE, Pelot D, et al. Difluoromethylornithine plus sulindac for the prevention of sporadic colorectal adenomas: a randomized placebo-controlled, double-blind trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2008;1:32.
43. Chlebowsky RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:991.
44. Rennert G, Rennert HS, Pinchev M, et al. Use of hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4542.
45. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999;106:574.
46. Poynter JN, Gruber SB, Higgins PD, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2184.
47. Kaye JA, Jick H. Statin use and cancer risk in the General Practice Research Database. *Br J Cancer* 2004;90:635.
48. Coogan PF, Smith J, Rosenberg L. Statin use and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:32.
49. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer* 2010;116:544.
50. Howe HL, Wu X, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2003, featuring cancer among U.S. Hispanic/Latino populations. *Cancer* 2006;107:1711.
51. Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS. Incidence of colorectal carcinoma in the U.S: an update of trends by gender, race, age subsite and stage, 1975-1994. *Cancer* 1999;85:1670.
52. Jessup JM, McGinnis LS, Steele GD Jr., et al. The National Cancer Data Base. Report on colon cancer. *Cancer* 1996;78:918.
53. Mamazza J, Gordon PH. The changing distribution of large

- intestinal cancer. *Dis Colon Rectum* 1982;25:558.
54. Vukasin AP, Ballantyne GH, Flannery JT, et al. Increasing incidence of cecal and sigmoid carcinoma. Data from the Connecticut Tumor Registry. *Cancer* 1990;66:2442.
 55. Kawazuma Y, Tanaka H, Tsukuma H, et al. Improvement of survival over time for colon cancer patients by anatomical subsites. *Jpn J Cancer Res* 1999;90:705.
 56. Cabanes Domenech A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, et al. La situación del cáncer en España, 1975-2006. Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III. Available at: <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/epicancerjunio2009.pdf>
 57. Cabanes A, Vidal E, Aragonés N, et al. Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007. *Annals of Oncology* 2010;21(Supl.3):iii14–iii20.
 58. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28:256-63.
 59. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised TN categorization for colon cancer based on National Survival Outcomes Data. *J Clin Oncol* 2010;28:264-71.
 60. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
 61. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:157-63.
 62. Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. *Ann Surg Oncol* 2003;10:213-8.
 63. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: A secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-9.
 64. Berger AC, Sigurdson ER, LeVoyer T, et al. Colon cancer survival is associated with decreasing ratio of metastatic to examined lymph nodes. *J Clin Oncol* 2005;23:8706-12.

Identificación del cáncer hereditario de colon no polipósico (HNPCC)

T. CALDÉS

Laboratorio de Oncología Molecular. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Cáncer colorrectal hereditario no polipósico (HNPCC) es un síndrome hereditario autosómico dominante, el cual confiere un mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, así como de otros tumores extracolónicos. Este síndrome se produce como consecuencia de mutaciones en los genes reparadores del ADN: hMLH1, hMSH2, hMSH6 y hPMS2. Las bases genéticas del síndrome de HNPCC están relacionadas con la inestabilidad a microsatélites (MSI). Se presenta una estrategia para la selección de pacientes, pertenecientes a familias sospechosas HNPCC, en los que se debe hacer el estudio genético. Para ello se sigue un algoritmo diferente según sea la clasificación clínica de estas familias. En familias que cumplen los criterios de Amsterdam I y II, se recomienda como primer paso para seleccionar las familias para el análisis genético, el estudio de la inmunohistoquímica de las proteínas MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 y el estudio de inestabilidad a microsatélites (MSI).

El test genético es una opción diagnóstica que, potencialmente, puede ser de gran utilidad clínica para las familias con síndrome HNPCC. La identificación de una mutación patogénica permite seleccionar a los familiares portadores sanos que pueden beneficiarse de los diversos protocolos de seguimiento y/o medidas profilácticas, evitando los costes y molestias derivadas de las mismas a los familiares no portadores. Por otro lado desde el punto de vista del tratamiento a aplicar, el reconocimiento de estas formas hereditarias es también importante ya que la respuesta en los casos hereditarios es diferente a los no hereditarios.

PALABRAS CLAVE: Cáncer colorrectal hereditario no polipósico. Tratamiento. Mutación. Estudio genético.

ABREVIATURAS

IHC: Inmunohistoquímica.
MSI: Inestabilidad de microsatélites.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common neoplasms and a leading cause of death related to cancer worldwide. Hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) is an autosomal dominant inherited cancer susceptibility syndrome which confers an increased risk for colorectal cancer and endometrial cancer at a young age. It also entails an increased risk of a variety of other tumors, such as ovarian, gastric, uroepithelial and biliary tract cancer. The underlying pathogenic mutation lies in one of the five known DNA mismatch repair genes (MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 and MSH6).

An accurate algorithm is essential for effective molecular diagnosis of hereditary colorectal cancer (CRC). MSI analysis and immunostaining for MLH1, MSH2 and MSH6 were used for detecting MMR deficiency in the patients.

This study suggests that both analyses are useful for selecting high-risk patients because most MLH1, MSH2 and MSH6 gene carriers will be detected by this two-step approach. This practical method should have immediate application to the clinical work out of patients with inherited colorectal cancer syndromes.

KEY WORDS: *Hereditary non-polyposis colorectal cancer. Management. Mutation. Gene study.*

MMR: Mismatch repair.
HNPCC: Cáncer colorrectal hereditario no polipósico.
Genes:
hMLH1, hMSH2, hMSH6.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es el segundo cáncer más frecuente tanto en mujeres como en hombres, constituyendo la segunda causa más común de muerte por cáncer en el mundo occidental. Como mínimo un 5% de la población desarrollará un tumor colorrectal, pudiéndose incrementar este número debido al aumento de expectativas de vida. En Estados Unidos se diagnostican anualmente unos 148.000 casos nuevos y se producen unas 56.000 muertes por año (1). En España, según la estadística del año 2003 del Ministerio de Sanidad la incidencia fue de 25.665 afectados (2). El número total de los cánceres colorrectales se ha incrementado en los últimos años. Este incremento se debe no solo a la mejora en la recogida de casos por los registros de cáncer sino también al envejecimiento de la población. A pesar de los avances en el diagnóstico, cirugía y tratamiento, la supervivencia media a los 5 años sigue siendo del 40%.

ADENOMAS ESPORÁDICOS Y CARCINOMA COLORRECTAL: HIPÓTESIS ADENOMA-CARCINOMA

El cáncer colorrectal esporádico representa entre un 80-85% de todos los tumores colorrectales (3). Es claro que estos cánceres esporádicos proceden de pólipos adenomatosos benignos (4). Los adenomas y carcinomas surgen por la acumulación gradual de mutaciones somáticas que activan a oncogenes e inactivan genes supresores de tumores dentro de las células epiteliales del colon. Este clásico modelo denominado Modelo de Volgestein (4) establece claramente la secuencia “adenoma-carcinoma” (Fig. 1). En el modelo de Volgestein

se han añadido los genes hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS2, hMSH3 y hPMS1 que aparecen mutados en la línea germinal en determinadas familias. Estas alteraciones producen mutaciones en las zonas repetitivas de secuencias que se encuentran en otros genes como BAX, TGFBR2, IGFIIR, MSH3, etc. Es el total de alteraciones más que la secuencia en las que se producen, el principal determinante de la carcinogénesis.

CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO POLIPÓSIDO (HNPCC)

A partir de los estudios epidemiológicos, se ha visto que alrededor del 4% de los cánceres colorrectales se deben al alto riesgo de genes individuales alterados, aunque se ha visto en estudios hechos en gemelos (5) que en torno al 20% tienen un “elemento hereditario”. En relación con esto, lo más probable es que gran parte de los componentes hereditarios sean poligénicos, y muchos genes confieren riesgos muy bajos. Esto que se hipotizó hace años (6) se ha demostrado gracias a los estudios de GWAS (7,8). Sin embargo, las pruebas de mutaciones en genes de alta penetrancia y alto riesgo ya conocidos tienen mucha importancia en la identificación de personas que pueden beneficiarse de un cribado y de otras estrategias preventivas.

La patología más clara en relación con el riesgo familiar es la poliposis familiar adenomatosa (FAP) que es causada por mutaciones germinales en el gen APC que se encuentra localizado en el cromosoma 5q. Esta enfermedad, se caracteriza por el desarrollo de un gran número (> 100) de pólipos adenomatosos en el colon, y constituye el 1% de todos los tumores colorrectales (9). El diagnóstico de la PAF ayuda cuando hay

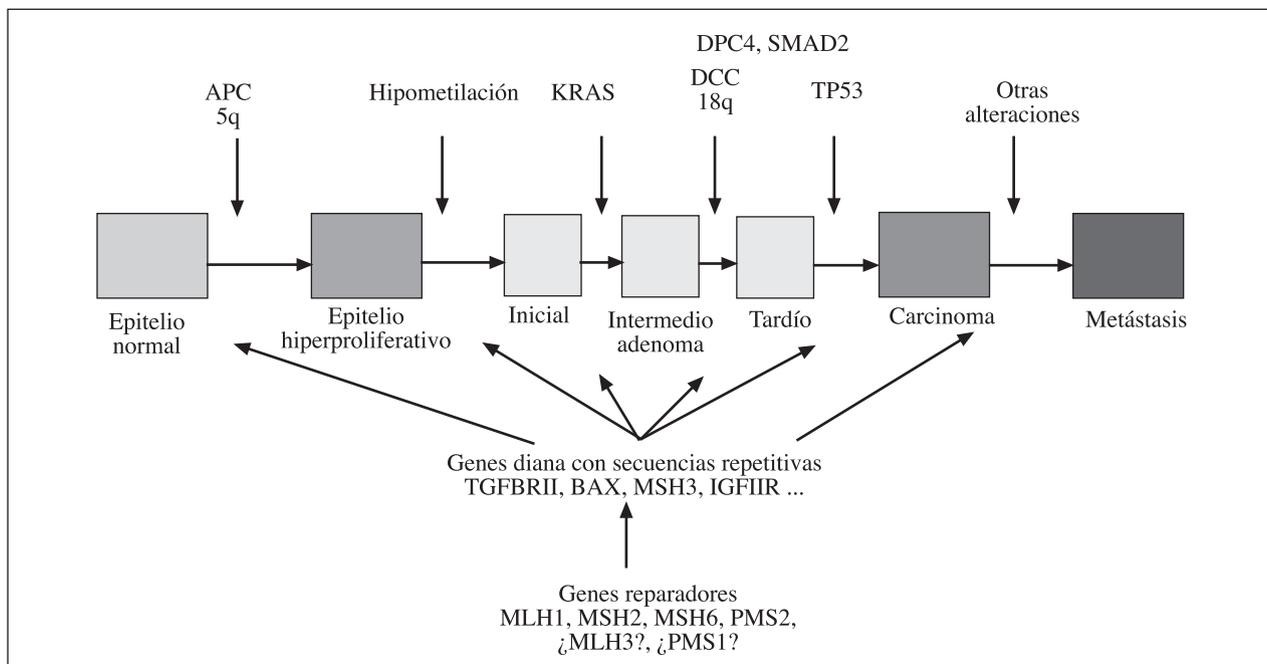


Fig. 1. Carcinogénesis colorrectal.

signos distintivos, como adenomas múltiples encontrados en la endoscopia. Los métodos para detectar mutaciones en APC y en su caso en MYH están bien establecidos.

Otro síndrome hereditario que está implicado en el desarrollo del cáncer colorrectal y que es más común, es el cáncer colorrectal hereditario no polipósico (HNPCC, síndrome de Lynch, síndrome de cáncer hereditario colorrectal-endometrial) el cual está caracterizado por el desarrollo de cáncer colorrectal, endometrio, y otros tipos de cánceres a una edad temprana (10). El método más fiable de diagnosticar un HNPCC implica una combinación de evaluaciones clínicas, evaluación del material tumoral para la inestabilidad a microsátélites o la expresión de las proteínas reparadoras (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) y un estudio de variantes en los genes reparadores de errores de emparejamiento hMSH2, hMLH1, hMSH6, hPMS1 y hPMS2 (11,12). El síndrome de HNPCC, representa alrededor del 3% de todos los casos de cáncer colorrectal (13) (Fig. 2).

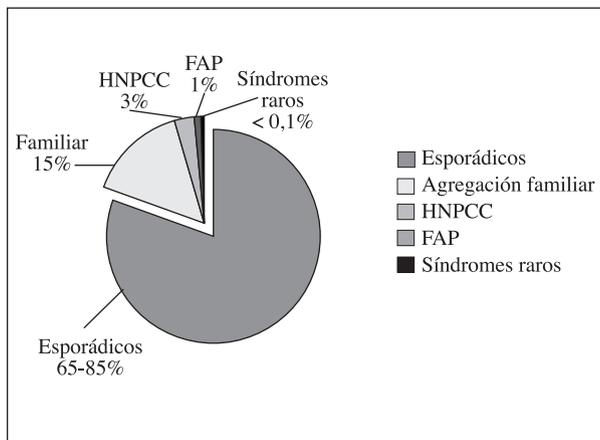


Fig. 2. Frecuencia de los tumores colorrectales.

El riesgo de desarrollar cáncer colorrectal en los subgrupos de cáncer colorrectal hereditario o familiar varía entre un 15% para los parientes de los pacientes diagnosticados antes de los 45 años, a un 20% para los miembros de familias con dos parientes en primer grado con cáncer colorrectal, y aproximadamente un 70-95% en pacientes con FAP y HNPCC (14-16). En relación con este riesgo sustancial de cáncer, la identificación de personas predispuestas a esta patología es importante, ya que permite dirigir las medidas preventivas efectivas. Por otro lado desde el punto de vista del tratamiento a aplicar, el reconocimiento de estas formas hereditarias es también importante ya que la respuesta en los casos hereditarios es diferente a los no hereditarios. La mejor manera de identificar los casos hereditarios es llevar a cabo una historia familiar detallada. El cáncer es una enfermedad común, por lo tanto la presentación de más de un caso en una familia puede ser debido al azar. Existen una serie de características de las formas hereditarias de cáncer que nos son útiles para el

diagnóstico diferencial, entre ellas están la edad de aparición temprana, el hecho de desarrollar más de un tumor colorrectal en el mismo paciente o bien la presencia de cáncer de colon y de endometrio en el mismo individuo o en la familia (15,16) y en unos 2/3 de los casos está localizado en el colon derecho (17).

Algunos estudios presentan que los pacientes con CRC de tipo hereditario (HNPCC) tienen mejor pronóstico que los pacientes con CRC de tipo no-hereditario. En el HNPCC los adenomas se presentan a una edad temprana, tienen componentes vellosos y son más displásicos que los adenomas detectados en la población general. Los tumores extracolónicos que están asociados al síndrome de HNPCC son el endometrio, renal (pelvis/uréter), estómago, intestino delgado, ovario, cerebro, tracto hepatobiliar y tumores sebáceos.

En los tumores HNPCC no se pueden establecer unas características individuales específicas, pero sí se pueden establecer grupos que sean útiles para el diagnóstico (18). Según la localización y los criterios histológicos se han reconocido tres grupos: a) carcinomas mucinosos de localización proximal y diferenciación buena/moderada, ocasionalmente con infiltración linfocitaria (TIL) en áreas no mucinosas; b) adenocarcinoma pobremente diferenciados de localización proximal, en algunos casos con TIL y reacción de Crohn's-like; y c) cualquier tumor CRC con TIL y reacción de Crohn's-like (18).

El diagnóstico anátomo-patológico de los tumores colorrectales HNPCC está limitado por la ausencia de características clínicas específicas. Por lo tanto en 1991 el grupo internacional colaborador en el estudio de HNPCC definió unos criterios clínicos. Estos son los llamados criterios de Amsterdam que utilizan como medio de caracterizar clínicamente a las familias como de alto riesgo de HNPCC (19) (Tabla I). Desde entonces, muchos estudios han mostrado que el HNPCC está asociado también con otros cánceres extracolónicos (20) (Tabla I). Además de estos criterios clínicos para la identificación de familias HNPCC existen los denominados criterios de Bethesda que fueron revisadas en el 2004. Estas guías están basadas en pruebas en los tumores para detectar si tienen o no inestabilidad a microsátélites así como si expresan o no las proteínas reparadoras (Tabla I).

En cualquier caso estos criterios no deben ser nunca excluyentes: es decir, familias sospechosas de ser HNPCC, no deben ser excluidas del estudio genético, del consejo genético y del seguimiento oportuno.

SELECCIÓN CLÍNICA DE FAMILIAS PARA EL ESTUDIO GENÉTICO

Debido a la heterogeneidad de las mutaciones encontradas en los genes reparadores, la investigación de las mutaciones es costosa tanto desde el punto de vista económico como de tiempo. Para evaluar los factores de riesgo clínico que mejor predicen la presencia de muta-

TABLA I

CRITERIOS CLÍNICOS PARA LA SELECCIÓN DE LAS FAMILIAS HNPCC

*Historia personal y/o familiar de cáncer**Amsterdam I*

- Tres familiares con cáncer colorrectal, uno de ellos en primer grado de los otros dos
- Al menos dos generaciones afectadas
- Al menos uno de los cánceres colorrectales diagnosticado antes de los 50 años
- Haber descartado FAP
- Los tumores deben verificarse mediante estudio anatomopatológico

Amsterdam II

- Al menos tres familiares con un cáncer asociado a HNPCC (colorrectal, endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal), uno de ellos en primer grado de los otros dos
- Al menos dos generaciones afectadas
- Al menos uno de los cánceres diagnosticado antes de los 50 años
- Haber descartado FAP
- Los tumores deben verificarse mediante estudio anatomopatológico

Directrices revisadas de Bethesda

- Individuos de familias que cumplen criterios de Amsterdam
- Individuos con cáncer colorrectal a edad < 50 años
- Cáncer colorrectal con histología MSI-H diagnosticado en un paciente con menos de 60 años de edad
- Carcinoma colorrectal diagnosticado en uno o más familiares de primer grado con un tumor relacionado con el HNPCC, con uno de los diagnósticos a una edad inferior a los 50 años
- Carcinoma colorrectal en dos o más familiares de primer o segundo grado con un tumor relacionado con el HNPCC, independientemente de la edad

ciones en hMLH1 y hMSH2, algunos autores (21,22) han analizado los genes hMLH1 y hMSH2 en un gran número de familias con agrupación de cáncer colorrectal y otros cánceres. En estas familias se han encontrado un 26% de mutaciones. El análisis multivariable, mostró que la edad de diagnóstico de cáncer colorrectal, el cumplimiento de los criterios de Amsterdam y la presencia de cáncer de endometrio en la familia eran predictores independientes de encontrar mutación en hMLH1 o hMSH2. Usando estos resultados, se han creado algunos modelos predictivos que pueden ser utilizados para estimar la probabilidad de encontrar una mutación germinal teniendo en cuenta las características clínicas de una familia con agrupación familiar de cáncer colorrectal y otros tumores asociados al HNPCC, entre ellos el más utilizado en las consultas de Consejo Genético es el modelo PREMM (23). Si la probabilidad predictiva es < 20%, se debería considerar llevar a cabo el estudio de inestabilidad a microsatélites y de la inmunohistoquímica de las proteínas reparadoras hMLH1, hMSH2, hMSH3 y hMSH6 en el tumor de colon, las

cuales nos indicarían la posible presencia de un gen reparador mutado.

INESTABILIDAD A MICROSATÉLITES Y EXPRESIÓN DE LAS PROTEÍNAS REPARADORAS EN LA SELECCIÓN MOLECULAR DE LAS FAMILIAS PARA HACER EL TEST GENÉTICO

La inestabilidad a microsatélites (MSI), es causada por un fallo en el sistema de reparación de los desapareamientos en el ADN y fue reportada por primera vez en 1993 por Thibodeau y cols. (24). Posteriormente han sido publicados muchos estudios sobre la inestabilidad a microsatélites en el cáncer colorrectal (25,26). Los microsatélites son secuencias repetitivas de ADN que se encuentran distribuidas a lo largo de todo el genoma. La pérdida de función reparadora puede producir alteraciones en estas secuencias repetitivas que se encuentran tanto en zona no codificante como en zonas codificantes pertenecientes a genes implicados en la iniciación y en la progresión de los tumores. El receptor II del TGF-beta es un ejemplo de gen con regiones repetitivas las cuales se encuentran frecuentemente mutadas en el HNPCC. En el año 1998 se establecieron unas guías internacionales para la evaluación de MSI, comunicando a la comunidad investigadora internacional la utilización de un panel de 5 microsatélites en el estudio (27). En estos marcadores están incluidos tres microsatélites con repeticiones de dos nucleótidos D5S345, D2S123 y D17S250 y dos microsatélites con repeticiones de un solo nucleótido BAT25 y BAT26. Si dos de los cinco microsatélites muestran inestabilidad (ganancias o pérdidas en el número de repeticiones), se considera que ese tumor tiene alta inestabilidad y se le denomina MSI-H. Si solo hay inestabilidad en uno de los marcadores, entonces se dice que el tumor tiene baja inestabilidad y se le denomina MSI-L (27). Un tumor que no presenta inestabilidad para ningún marcador se dice que es estable y se le denomina MSS. Existen muchos más marcadores que pueden ser usados como por ejemplo BAT40, MSH3, repetición intragénica de C8 en MSH6. Cuando se utilizan otros marcadores diferentes de los recomendados, se ha establecido que un tumor es MSI-H cuando presenta inestabilidad en al menos el 30-40% de los marcadores estudiados. Cuando la inestabilidad se encuentra en menos del 30-40% de los marcadores estudiados, entonces se considera el tumor como MSI-L. Debido a que aproximadamente el 90% de los cánceres colorrectales de pacientes con HNPCC muestran un alto nivel de inestabilidad, la inestabilidad a microsatélites puede ayudar al diagnóstico de este síndrome. Sin embargo, MSI no es específico de HNPCC, ya que ocurre en el 15% de los tumores colorrectales esporádicos así como también ocurre en los tumores de endometrio y en los gástricos. En la tabla II mostramos un estudio hecho por nuestro grupo de trabajo del Hospital Clínico San Carlos en relación con la inestabilidad a microsatélites y los criterios clínicos de las familias

TABLA II

ESTUDIO DE INESTABILIDAD A MICROSATÉLITES EN FUNCIÓN DE LOS CRITERIOS CLÍNICOS

<i>Criterios clínicos</i>	<i>Número de familias</i>	<i>Mutaciones hMLH1</i>	<i>Mutaciones hMSH2</i>	<i>Mutaciones hMSH6</i>	<i>MSI-H</i>	<i>MSS</i>	<i>MSI no determinado¹</i>
Amsterdam/II	139	35	28	5	80	40	19
Bethesda	119	7	2	0	15	92	12
Agregación familiar	35	0	0	1	4	31	
Total	293	42	30	6	99	163	31

¹MSI. No se pudo realizar el estudio en estos pacientes por no disponer de pieza tumoral.

incluidas. La mayoría de los tumores que presentaban alta inestabilidad, pertenecían a pacientes de familias seleccionadas por criterios de Ámsterdam.

Existen estudios que evalúan la inestabilidad a microsatélites (MSI) como método de selección de familias para estudiar mutaciones en los genes reparadores. Aaltonen y cols. estudiaron la prevalencia de HNPCC en Finlandia mediante la investigación del estudio de MSI en una serie de 509 casos de CRC. El 12% de los tumores presentaron MSI, y solamente se encontraron mutaciones de MLH1 y MSH2 en 10 casos. De ellos, nueve tenían un pariente en primer grado con cáncer colorrectal o de endometrio, 7 fueron diagnosticados antes de los 50 años, y 4 habían tenido previamente CRC o cáncer de endometrio. Basándose en sus resultados, estos autores establecieron sus propios criterios para el análisis de la inestabilidad a microsatélites en pacientes con: historia familiar de CRC, uno de los cánceres diagnosticado antes de los 50 años y por último historia de múltiples cánceres colorrectales o endometriales (13). Otros autores, han estudiado la relación entre MSI y mutaciones en pacientes jóvenes con CRC (28,29). Estos autores encontraron que el 50% de los tumores de los pacientes < 35 años eran MSI-H comparado con el 12% en pacientes > 35 años. Cerca del 50% de estos pacientes eran portadores de una mutación germinal. En conclusión estos estudios indican que el estudio de MSI es efectivo para seleccionar familias con sospecha de HNPCC para llevar a cabo el estudio genético. De hecho en nuestro estudio todos los pacientes con mutación tenían alta inestabilidad en sus tumores (Tabla II).

Recientemente se ha visto que tumores de pacientes pertenecientes a familias sospechosas de HNPCC y en los que se había encontrado una mutaciones en hMSH6, eran MSI-L o MSS (30). En un grupo holandés de 10 familias con mutaciones en hMSH6, se hizo el análisis de MSI en 16 tumores diagnosticados en estas familias, solo 9 de los 16 mostraron alta inestabilidad (MSI-H), sin embargo si se encontró en todos los tumores inestabilidad en el microsatélite intragénico C (8) en hMSH6 (31). Estos hallazgos sugieren que un fenotipo MSS o MSI-L no puede ser considerado como un criterio de exclusión para el estudio de mutaciones en los genes (especialmente de hMSH6). Nosotros también tenemos un paciente con mutación en hMSH6 cuyo tumor era estable.

INMUNOHISTOQUÍMICA

Otra técnica utilizada cada día más para la identificación de deficiencia en el mecanismo de reparación de los desapareamientos en el ADN, es el estudio de expresión de las proteínas reparadoras llevado a cabo en el tumor de los pacientes por la técnica de inmunohistoquímica. Wilson y cols. (32) fueron los primeros que mostraron el uso de anticuerpos frente a la proteína MSH2. Más tarde se describió el uso de anticuerpos frente a las proteínas MLH1 y MSH6. A partir de ese momento se han publicado muchos estudios sobre el uso de la inmunohistoquímica (IHC) en familias sospechosas de ser HNPCC. La mayoría de estos estudios han mostrado que la pérdida de expresión detectada por esta técnica se correlaciona muy bien con la presencia de una mutación germinal en MMR (33-35). La tabla III muestra el resumen de algunos de estos trabajos publicados.

La IHC tiene varias ventajas, primero es una técnica barata, segundo se hace en poco tiempo, y por último y quizá la más importante es que nos dirige el análisis para buscar la mutación en el gen que no se expresa que sería el gen implicado. Por otro lado la IHC debe ser hecha por personal experto y valorada por dos patólogos independientes. También se debe tener en cuenta que la ausencia de expresión de la proteína MLH1 no siempre se debe a mutaciones en el gen, sino que la causa puede ser la hipermetilación en el promotor de este gen. Este hecho ocurre en los tumores esporádicos con inestabilidad a microsatélites y nos lo podemos encontrar en los tumores CRC de individuos de edad avanzada. Por otro lado hay que tener en cuenta que las mutaciones sin sentido pueden dar lugar a un producto proteico estable que dará un resultado falso negativo.

Por último, ni la ausencia de MSI ni la presencia de la proteína por inmunohistoquímica solas, resultan suficientemente fiables para excluir (por debajo del 10%) una mutación de la línea germinal en las familias que cumplan los criterios de Ámsterdam.

PRUEBAS DE MUTACION DE MMR

Una vez que los pacientes han sido seleccionados para es estudio de los genes MMR (hMLH1, hMSH2, hMSH6 y hPMS2), es necesario aplicar una técnica sen-

TABLA III

RESULTADOS ENCONTRADOS POR DISTINTOS AUTORES PARA PREDECIR LA PRESENCIA DE MUTACIONES MEDIANTE EL ESTUDIO DE LA INMUNOHISTOQUÍMICA (30-33)

Mutación en los genes MMR	Nº de tumores	Expresión de las proteínas por inmunohistoquímica					
		hMLH1		hMSH2		hMSH6	
hMLH1	37	28 (76%)	-	34 (92%)	+	No estudiado	
	2	1	-	2	+	1	+
hMSH2	23	23 (100%)	+	23 (100%)	-	No estudiado	
	4	4	+	4	-	3	-
HMSH6	14	12 (86%)	+	12 (86%)	+	11 (!)%	-

sible, robusta y reproducible de screening y luego secuenciar aquellos fragmentos con patrón alterado. También se puede elegir la secuenciación directa. Tanto una estrategia como otra deben tener en cuenta no solo la zona codificante sino también las regiones intrónicas adyacentes. Por otro lado debido a que los grandes reordenamientos constituye del 10 al 17% de las anomalías genéticas detectables en hMLH1/hMSH2, además del estudio de los exones, deben estudiarse estos reordenamientos por la técnica de amplificación de sondas múltiples dependientes de ligaduras (MLPA) (36). Un problema particular en la selección de los pacientes es la alta tasa de pacientes con MSIH, ausencia de expresión en hMLH1 y en los cuales no se encuentra mutado este gen. Estos pacientes se consideran como del grupo MLH1 somático ya que alrededor del 12% de los tumores colorrectales esporádicos, presentan inestabilidad a microsatélites y ausencia de expresión de la proteína MLH1. En este caso el gen MLH1 está inactivado por metilación en el promotor y si somos capaces de discriminar este hecho nos ahorraríamos el estudio completo del gen. Recientemente se ha visto que la mutación V600E en el gen BRAF está presente en los tumores con metilación del promotor de MLH1 y con ausencia de proteína y no lo está en los tumores de familias HNPCC con el gen hMLH1 mutado (37).

La tabla IV presenta el espectro de mutaciones encontradas por nuestro grupo de trabajo del Hospital Clínico San Carlos. La técnica de estudio utilizada por nosotros fue la PCR-DGGE. Esta técnica está basada en la amplificación de fragmentos por PCR y analizados en geles de acrilamida desnaturizante a una temperatura de 60 °C. Los fragmentos que presentaron un patrón anormal fueron secuenciados por secuenciación directa. Los pacientes con criterios de Ámsterdam y ausencia de mutación en los exones de los genes MMR fueron estudiados por MLPA.

ESTRATEGIA PARA EL ESTUDIO MOLECULAR DEL HNPCC: MSI, IHC Y ANÁLISIS DE MUTACIONES

Vasen y cols. (38) presentan una estrategia para la selección de pacientes, pertenecientes a familias sospechosas HNPCC, en los que se debe hacer el estudio

genético de mutaciones en hMLH1, hMSH2, hMSH6 y hPMS2. Para estos autores la estrategia a seguir es diferente según sea la clasificación clínica de estas familias. En familias que cumplen los criterios de Ámsterdam I y II, se recomienda como primer paso para seleccionar las familias para el análisis de mutaciones en los genes MMR, el estudio de la IHC de las proteínas MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. En caso de duda en los resultados o si se expresan todas las proteínas, entonces se recomienda como segundo paso, el estudio de inestabilidad a microsatélites (MSI). En familias claramente sospechosas de ser HNPCC y en las cuales ambas pruebas han sido negativas, se debe hacer el estudio en otro tumor procedente de otro miembro de la familia, porque existe la posibilidad de que el primero estudiado sea un cáncer esporádico (una fenocopia) en una familia HNPCC. Nuestro diagrama (Fig. 3) hecho como resultado de la experiencia de varios años estudiando a estas familias, coincide plenamente con Vasen y cols. En familias sospechosas de ser HNPCC pero que no cumplen Ámsterdam I o II, se recomienda como primer paso hacer el análisis de inestabilidad a microsatélites (MSI). Como segundo paso se haría el estudio de IHC en los tumores MSI-H o MSI-L con el fin de guiar el estudio de mutaciones hacia un determinado gen. En los tumores MSS se haría el estudio de la proteína MSH6 por inmunohistoquímica (IHC), ya que parece ser que el tener una mutación en este gen no siempre va acompañado de inestabilidad a microsatélites. Esta estrategia está resumida en la figura 3 y se debe llevar a cabo en aquellos hospitales donde exista una colaboración entre los genéticos clínicos y moleculares, patólogos, cirujanos, gastroenterólogos, oncólogos y por supuesto donde los pacientes sean registrados correctamente.

CONSECUENCIAS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN EL ESTUDIO

El hecho de no encontrar una mutación responsable del síndrome de HNPCC en los miembros de una familia, no excluye que esta no pueda existir, ya que puede ser que no se detecte por la técnica utilizada o bien que se encuentre en otro gen no conocido hasta el momento. Por lo tanto, el resultado del estudio no debe influir

TABLA IV
MUTACIONES PATOGENICAS ENCONTRADAS EN LOS GENES REPARADORES DEL ADN

MMR	Mutación patogénica	Descripción de la mutación	Familias (pacientes)	MSI	Criterio clínico	
hMLH1	Generan un codon de parada	Del exón 1	1 (1)	MSI-H	Ámsterdam I/II	
		Ex 8 c. 676 C > T R 226 X [^]	3 (10)	MSI-H	Ámsterdam I/II	
		Ex 11 c. 955 G > T E 319 X	1 (3)	MSI-H	Ámsterdam I/II	
		Ex 11 c. 1015-1016 del TC 361 X	1 (3)	MSI-H	Ámsterdam I/II	
		Ex 13 c. 1459 C > T. R 487 X [^]	2 (2)	MSI-H	Bethesda	
		Ex 13 c. 1420 del C. 490 X	1 (5)	MSI-H	Ámsterdam I/II	
		Ex 18 c. 2099-2100 del AG. 702 X	1 (2)	MSI-H	Ámsterdam I/II	
	Alteran el splicing	Ex 5 c. 453+2 T > C SD en 3'	1 (1)	MSI-H	Ámsterdam I/II	
		Ex 8 c. 677+3 A>G SD en 3' [^]	1 (2)	MSI-H	Ámsterdam I/II	
		Ex 8 c. 677+5 G > A SD en 3' [^]	1 (2)	MSI-H	Ámsterdam I/II	
		Ex 9 c. 790+1 G > A SD en 3' [^]	2 (5)	MSI-H	Ámsterdam I/II	
		Ex 13 c. 1410-2 del AGAA SA en 5'	1 (3)	MSI-H	Ámsterdam I/II	
		Ex 17 c. 1989+1 G > A SD en 3'	1 (1)	MSI-H	Bethesda	
		Ex 18 c.1990-1 G > A SA en 5'	1 (5)	MSI-H	Ámsterdam I/II	
	Cambio de aa	Ex 4 c. 332 C > T A 111 V	1 (3)	MSI-H	Ámsterdam I/II	
		Ex 16. c. 1865 T > A L 622 H	1 (7)	MSI-H	Ámsterdam I/II	
		Ex 18 c. 2050 T > G Y 684 D	1 (1)	MSI-H	Ámsterdam I/II	
		Ex 18 c. 2059 C > T R 687 W	1 (3)	MSI-H	Ámsterdam I/II	
		Ex 19. c. 2146 G > A. V 716 M [^]	1 (2)	MSI-H	Ámsterdam I/II	
	hMSH2	Generan un codon de parada	Del exón 2	1 (1)	MSI-H	Ámsterdam I/II
			Ex 3 c. 602 ins TTTT. 215 X	1 (1)	MSI-H	Ámsterdam I/II
Ex 5 c. 812-813 del CT. 282 X			1 (1)	MSI-H	Ámsterdam I/II	
Del exón 7			1 (2)	MSI-H	Ámsterdam I/II	
Del exón 7-12			1 (1)	MSI-H	Ámsterdam I/II	
Ex 7 c. 1165 C > T. R 389 X [^]			2 (5)	MSI-H	Ámsterdam I/II	
Ex 10 c. 1627 del G. 556 X			1 (3)	MSI-H	Ámsterdam I/II	
Ex 11 c. 1704-1705 del AG . 570 X			1 (8)	MSI-H	Ámsterdam I/II	
Del exón 11-16			1 (1)	MSI-H	Ámsterdam I/II	
Ex 12 c. 1910 del C. 637 X [^]			1 (1)	MSI-H	Ámsterdam I/II	
Ex 12 c. 1979-1980 del AT. 675X			1 (4)	MSI-H	Ámsterdam I/II	
Ex 12 c. 2003 del 12 pb			1 (7)	MSI-H	Ámsterdam I/II	
Ex 13 c. 2034 T>A Y 678 X			1 (1)	MSI-H	Ámsterdam I/II	
Ex 13 c. 2194-2196 del ACT. Delección del codon, 732 Thr			1 (1)	MSI-H	Ámsterdam I/II	
Ex 14 c. 2239-2240 del AT. 748X		1 (2)	MSI-H	Ámsterdam I/II		
Alteración del splicing	Ex 5 c. 942+3 A>T SD en 3' [^]	1 (3)	MSI-H	Ámsterdam I/II		
hMSH6	Generan un codon de parada	Ex. 4 c. 706 C>T Q263X	1 (1)	MSS	Ámsterdam I/II	
	Cambio de aa	Ex. 4 c. 2633 T>C V878A [^]	2 (6)	MSI-H	Ámsterdam I/II	

sobre las recomendaciones del seguimiento. Sin embargo si un miembro de una familia portadora de mutación en uno de los genes MMR resulta ser no portador de esa mutación, este resultado es muy positivo para el individuo, y se debe tranquilizar a la persona y decirle que tiene el mismo riesgo que la población general y que por tanto no necesitan más pruebas de diagnóstico y seguimiento que las indicadas para la población normal.

El ICG (Grupo Colaborador Internacional) y otros grupos de expertos en HNPCC, han establecido una serie de normas para el seguimiento de los individuos

portadores de mutación en uno de los genes MMR, aconsejando colonoscopias cada 1-2 años empezando a los 20-25 años. Existe gran evidencia de la utilidad del seguimiento por endoscopias, ya que se es capaz de detectar los tumores en un estadio temprano (32). Un estudio Finandés de seguimiento durante 10 años en 22 familias, mostró una reducción de cáncer colorrectal del 62% (39). Así mismo este estudio ha demostrado después de un seguimiento de 15 años una reducción de la mortalidad por cáncer colorrectal (40). Sin embargo un estudio holandés, mostró un alto índice de tumores

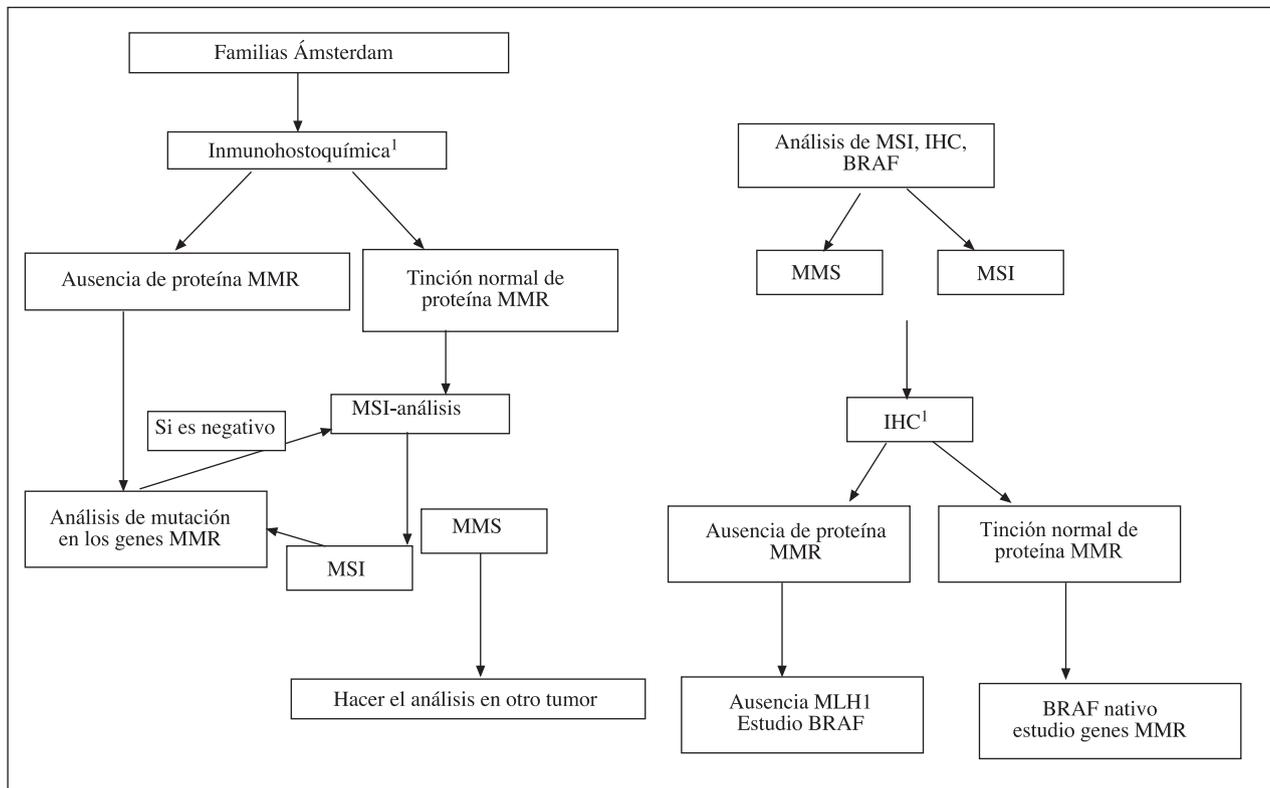


Fig. 3. Diagrama para el estudio de familias con sospecha de cáncer colorrectal no polipósico (HNPCC).

¹IHC de MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. MSI: inestabilidad a microsatélites; MMR: genes reparadores; MSS: microsatélites estable; MSI-L: baja inestabilidad; MSI-H: alta inestabilidad; IHC: inmunohistoquímica.

desarrollados entre los intervalos de las colonoscopias es decir después de una colonoscopia negativa. Hasta la fecha, este grupo ha identificado 27 casos en 140 familias (41). Debido al alto riesgo de desarrollar cáncer en los portadores de mutación y por otro lado a que el seguimiento no es completamente seguro, hace que estos argumentos tengan suficiente peso como para considerar la posibilidad de aconsejar una colectomía profiláctica en aquellos pacientes con adenomas con patología avanzada (42).

El coste beneficio de estos análisis, ha mostrado un aumento de aproximadamente 7 años de vida en los portadores de mutación en uno de los genes MMR, por otro lado el coste originado por el seguimiento fue menor que el coste de la ausencia de seguimiento. Otros estudios han mostrado un aumento de las expectativas de vida de 13,5 años debido al seguimiento endoscópico y de 15,6 años para la cirugía profiláctica. En pacientes con cáncer colorrectal asociado a HNPCC, se aconseja hacer colectomía total con anastomosis íleo-rectal. El motivo de este consejo se debe al gran riesgo de tumores metacrónicos en los pacientes a los que se les ha practicado una colectomía parcial.

Experimentalmente, se ha visto que las células MMR-deficientes sobreviven a algunos agentes quimioterapéuticos tales como el 5-Fluorouracilo, procarbazona, temozolamida, busulfan, cisplatino, carboplatino, 6-Tioguanina, etoposido y doxorubicina. Esta resistencia

a las drogas parece estar relacionada con la alteración en el sistema de reparación (MMR), ya que la célula no es capaz de detectar el daño que producen en el ADN y por lo tanto activar los sistemas de apoptosis (43,44). Se necesitan llevar a cabo estudios prospectivos de estas drogas en tumores humanos deficientes del sistema MMR para poder comparar las respuestas de estos pacientes frente a aquellos que no tienen alterado los mecanismos de reparación del ADN. Es de esperar, que los estudios de investigación en fármaco-genómica llevados a cabo en matrices de expresión podrán determinar las causas de la sensibilidad o de la resistencia a determinados fármacos.

CONSEJO GENÉTICO

Un diagnóstico pre-sintomático basado en el estudio del ADN debe ir siempre acompañado de dar la información detallada y de apoyo psicológico. El protocolo recomendado para las pruebas genéticas implica tres sesiones. En la primera sesión se habla de las razones para hacer el estudio, del comportamiento clínico del cáncer hereditario, del modo de herencia, de las consecuencias del resultado obtenido en el estudio tanto si se encuentra una mutación patogénica, una variante de significado desconocido o un resultado negativo, de las opciones de tratamiento y otras medidas terapéuticas

suponiendo que el resultado sea positivo para una mutación patogénica y por último del procedimiento del estudio del ADN. En la segunda sesión se procede a obtener por parte del paciente un consentimiento informado y posteriormente a la extracción de un tubo de sangre periférica con el fin de obtener los linfocitos para purificar el ADN. En una tercera sesión se informa a los pacientes de los resultados del estudio del ADN y si este fuera positivo, se recomienda realizarse el estudio a otros parientes. El porcentaje de familias que responden afirmativamente a realizarse el estudio es diferente de unos países a otros y guarda relación con la forma de llevarse a cabo el consejo genético y con el tipo de asistencia sanitaria pública o privada. Así, en Europa, donde la sanidad es prácticamente pública, las familias se hacen más estudios genéticos que en Estados Unidos donde la sanidad es mayoritariamente privada.

CONCLUSIÓN

El cáncer colorrectal es una enfermedad heterogénea con diferencias clínicas, histopatológicas y genético moleculares. Todas estas características se deben tener en cuenta cuando se valoran familias con agrupamiento de cánceres colorrectales. Para llevar a cabo estos objetivos, es necesaria la colaboración de un equipo de trabajo multidisciplinar. La interpretación adecuada de los resultados del estudio de la inestabilidad a microsatélites (MSI), la inmunohistoquímica (IHC), y los análisis genéticos junto con las implicaciones clínicas de estos resultados en términos de programas de seguimiento, necesita la participación de genéticos moleculares, genéticos clínicos, psicólogos, patólogos, gastroenterólogos, cirujanos y oncólogos.

La educación y asesoramiento correcto de la enfermedad son imprescindibles para que los pacientes acepten llevar a cabo los protocolos de seguimiento recomendados. Se ha visto experimentalmente que el seguimiento a largo plazo de las familias de alto riesgo, no puede ser garantizado por especialistas individuales, y que puede conducir a una mortalidad morbilidad considerable. Como consecuencia de este hecho, en algunos países se han establecido registros nacionales y regionales en los que se monitoriza la continuidad del programa de seguimiento mediante el establecimiento

periódico de los resultados de las pruebas realizadas. Estos registros, aseguran que se realicen las mismas pruebas para las distintas ramas dentro de una misma familia que son seguidas por especialistas diferentes. Los registros de cáncer hereditario, sirven también para establecer los resultados del seguimiento a largo plazo. Siendo esto último importante, ya que por el momento se desconocen la validez de los protocolos sugeridos.

Por último debemos destacar como hemos dicho en la introducción, que la historia familiar detallada es el mejor camino para identificar el cáncer colorrectal hereditario. Con el desarrollo de pruebas sencillas como la inmunohistoquímica (IHC) y la inestabilidad a microsatélites (MSI), los genéticos moleculares y patólogos pueden tener un papel importante en la identificación del HNPCC.

Como conclusión final desde el punto de vista práctico podemos decir:

1. El cáncer hereditario debe ser identificado en orden a prolongar las expectativas de vida de esas familias.
2. Se pueden reconocer fácilmente las características fenotípicas de los tumores con deficiencia de los mecanismos reparadores (MMR).
3. La identificación de un defecto en los mecanismos de reparación (MSI, IHC) encontrado tanto en los tumores hereditarios (con o sin mutación localizada) como en una pequeña proporción de los esporádicos, podría conducir a estrategias terapéuticas diferentes. Además en un futuro el desarrollo de nuevos fármacos podrá contribuir a impedir el proceso neoplásico o a mejorar la supervivencia de estos pacientes.

CORRESPONDENCIA:

Trinidad Caldés Llopis
Laboratorio de Oncología Molecular
Hospital Clínico San Carlos
C/ Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: tcaldes@hcsc.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52:23-47.
2. La situación del cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
3. Souza RF. A molecular rationale for the how, when and why of colorectal cancer of screening. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:451-62.
4. Ogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal tumor development. *N Engl J Med* 1988;319:525-32.
5. Hemminki K, Lonnstedt I, Vaitinen P, et al. Estimation of genetic and environmental components in colorectal and lung cancer and melanoma. *Genetic Epidemiol* 2001;20:107-16.
6. Evans DG, Walsh S, Hill J, McMahon R. Estrategias para identificar el cáncer de colon no polipósico hereditario. *Semin Oncolog* 2007;34:411-7.
7. Tomlinson IP, Webb E, Carvajal-Carmona L, et al. A genome-wide association study identifies colorectal cancer susceptibility loci on chromosomes 10p14 and 8q23.3. *Nat Genet* 2008;40(5):623-30.

8. Tenesa A, Farrington S, Prendergast JG, et al. Genome-wide association scan identifies a colorectal cancer susceptibility locus on 11q23 and replicates risk loci at 8q24 and 18q21. *Nat Genet* 2008;40(5):631-7.
9. Bussey HJ. *Familial Poliposis Coli*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1975.
10. Lynch H T, Smyrk T C, Watson P, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* 1993;104:1535-49.
11. Peltomaki P, Vasen HF. Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer, database and results of a collaborative study. The international collaborative group on hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1997;113:1146-58.
12. Miyaki M, Konishi M, Tanaka K, et al. Germline mutations of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nature Genet* 1997;17:271-2.
13. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998;338:1481-7.
14. St John J, Mc Dermott FT, Hopper JL, et al. Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1993;118:785-90.
15. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996;110:1020-7.
16. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA mismatch repair genes. *Int J Cancer* 1999;81:214-8.
17. Lynch HT, De la Chapelle A. Genetic susceptibility to nonpolyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999;36:801-18.
18. Shashidharan M, Smyrk T, Lin K M, et al. Histologic comparison of hereditary non poliposis colorectal cancer associated with MSH2 and MLH1 and colorectal cancer from the general population. *Dis Colon Rectum* 1999;42:722-6.
19. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, et al. The international collaborative group on hereditary nonpolyposis colorectal cancer (ICG- HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991;34:424-5.
20. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorrectal cancer (HNPCC-Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-6.
21. Wijnen J, Vasen HF, Khan PM, et al. Clinical findings with implications for genetic testing in families with clustering of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1998;339:511-8.
22. Caldes T, Godino J, de la Hoya M, et al. Prevalence of germline mutations of MLH1 and MSH2 in hereditary nonpolyposis colorectal cancer families from Spain. *Int J Cancer* 2002;98:774-9.
23. Kastrinos F, Steyerberg EW, Mercado R, et al. The PREMM(1,2,6) model predicts risk of MLH1, MSH2 and MSH6 germline mutations based on cancer history. *Gastroenterology* 2011;140(1):73-81.
24. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993;339:511-8.
25. Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS, et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993;260:812-6.
26. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, et al. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993;363:558-61.
27. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A national cancer institute workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: Development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancers. *Cancer Res* 1998;58:5248-57.
28. Farrington SM, Lin-Goerke J, Ling J, et al. Systematic analysis of hMSH2 and hMLH1 in young colon cancer patients and controls. *Am J Hum Genet* 1198;58:5248-57.
29. Liu B, Farrington SM, Petersen GM, et al.. Genetic instability occurs in the majority of young patients with colorectal cancer. *Nat Med* 1995;1:348-58.
30. Wu Y, Berends MJ, Mensik RG, et al. Association of hereditary nonpolyposis colorectal cancer-related tumors displaying low microsatellite instability with MSH6 germline mutations. *Am J Hum Genet* 1999;65:1291-8.
31. De Leeuw W, Pojebroek van M, Merx R, et al. Bias on the detection of instability of the (C-8) mononucleotide repeat of MSH6 in tumors of HNPCC-patients. *Oncogene* 2001;20:6241-4.
32. Wilson TM, Ewel A, Duguid IR, et al. Differential cellular expression of the human MSH2 repair enzyme in small and large intestine. *Cancer Res* 1995;55:5146-50.
33. Thibodeau SN, French AJ, Roche PC, et al. .Altered expression of hMSH2 and hMLH1 in tumors with microsatellite instability and genetic alterations in mismatch repair genes. *Cancer Res* 1996;56:4836-40.
34. Saalahshor S, Koelble K, Rubio C, et al. Microsatellite instability and hMLH1 and hMSH2 expression analysis in familial and sporadic colorectal cancer. *Lab Invest* 2001;81:535-41.
35. Caldes T, Godino J, Sánchez A, et al. Immunohistochemistry and microsatellite instability testing for Selecting MLH1, MSH2 and MSH6 mutation carriers in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Oncology Reports* 2004; en prensa.
36. Taylor CF, Charlton RS, Burn J, et al. Genomic deletions in MSH2 or MLH1 are a frequent cause of hereditary non-polypoid colorectal cancer: Identification of novel and recurrent deletions by MLPA. *Hum Mut* 2003;22:428-33.
37. Domingo E, Laiho P, Ollikainen M, et al. BRAF screening as a low-cost effective strategy for simplifying HNPCC genetic testing. *J Med Genet* 2004;41:664-8.
38. Vasen HFA, Morreau H. Familial and hereditary colorectal cancer with emphasis on the hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Current Diagnostic Pathology* 2002;8:241-8.
39. Jarvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rates in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995;108:1405-11.
40. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al. New criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the international collaborative group on HNPCC (ICG-HNPCC). *Gastroenterology* 1999;116:1453-6.
41. Vasen HF, Nagengast FM, Khan PM. Interval cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Lancet* 1995;345:1183-4.
42. Syngal S, Weeks JC, Schrag D, et al. Benefits of colonoscopic surveillance and prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer mutations. *Ann Intern Med* 1998; 129:787-96.
43. Fink D, Aibi S, Howell SB. The role of DNA mismatch repair in drug resistance. *Clin Cancer Res* 1998;4:1-6.
44. Carethers JM, Chauhan DP, Fink D, et al. Mismatch repair proficiency and in vivo response to 5-Fluorouracil. *Gastroenterology* 1999;117:123-32.

Situación actual del diagnóstico precoz del cáncer colorrectal

A. CASTELLS¹, A. SERRADESANFERM², M. PELLISÉ¹, J. M. AUGÉ³, S. POLBACH², J. GRAU², A. TRILLA²

¹Servicio de Gastroenterología. Institut de Malalties Digestives i Metabòliques. ²Unitat d'Avaluació, Suport i Prevenció. ³Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Centre de Diagnòstic Biomèdic. Hospital Clínic. IDIBAPS, CIBERehd. Barcelona

RESUMEN

El cáncer colorrectal es la neoplasia más frecuente en los países occidentales y la segunda causa de muerte por cáncer. A pesar de ello, es uno de los tumores que más puede beneficiarse de medidas preventivas, en especial del cribado. Para ello, se dispone de diversas estrategias coste-efectivas: detección de sangre oculta en heces anual o bienal, sigmoidoscopia flexible cada 5 años y colonoscopia cada 10 años. En el presente artículo se revisan las características y resultados obtenidos con cada una de ellas, y se muestra la situación actual del cribado en España y Europa.

PALABRAS CLAVE: Cribado. Prevención. Cáncer colorrectal. Adenoma colorrectal.

ABSTRACT

Colorectal cancer constitutes the most frequent neoplasm in Western countries, and the second leading cause of cancer death. However, it may benefit from preventive measures, specially screening. For this purpose, there are several cost-effective strategies: annual and biennial fecal occult blood testing, flexible sigmoidoscopy every 5 years, and colonoscopy every 10 years. In this article, we will review their characteristics and available results, as well as the current status of colorectal cancer screening in Spain and Europe.

KEY WORDS: Screening. Prevention. Colorectal cancer. Colorectal adenoma.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) ocupa el segundo lugar como causa de muerte por cáncer en la mayoría de los países desarrollados, así como la neoplasia más prevalente cuando se consideran hombres y mujeres conjuntamente. El CCR ha pasado a ser el tercer cáncer más frecuente en varones, por detrás del de próstata y pulmón. En mujeres, continúa siendo el segundo cáncer más frecuente después del de mama (1). Comparado con otros países europeos, España ocupa una posición intermedia en cuanto a incidencia y mortalidad por CCR (Tabla I).

La mayoría de los tumores son esporádicos (70-80%), mientras que una pequeña proporción de ellos corresponde a formas hereditarias, ya sea síndromes polipósicos (1%), CCR hereditario no asociado a poli-

posis o síndrome de Lynch (2-5%) o CCR asociado al gen MYH (1%). Sin embargo, se estima que en un 20-25% adicional de casos puede existir un componente hereditario asociado aun no bien establecido, lo que se conoce como CCR familiar (2).

El mayor conocimiento de la historia natural y de los factores patogénicos implicados en el CCR ha permitido la instauración de programas preventivos dirigidos a evitar su aparición (prevención primaria), detectarlo precozmente (prevención secundaria) o minimizar su impacto en el pronóstico del paciente una vez este ya se ha presentado (prevención terciaria) (3).

La prevención secundaria contempla las estrategias de cribado o screening, y tiene como objetivo identificar individuos asintomáticos con lesiones precancerosas o en una fase inicial de la progresión tumoral. Con el fin de aumentar la rentabilidad de las estrategias de cribado

TABLA I

INCIDENCIA ESTIMADA Y MORTALIDAD POR CÁNCER COLORRECTAL EN EUROPA

	Varones				Mujeres			
	Incidencia estimada		Mortalidad		Incidencia estimada		Mortalidad	
	Casos	Tasa ajustada ¹	Casos	Tasa ajustada ¹	Casos	Tasa ajustada ¹	Casos	Tasa ajustada ¹
Alemania	31.756	45,5	14.396	19,9	32.053	33,1	16.467	15,7
Austria	2.713	42,1	1.325	20,1	2.451	27,8	1.325	13,9
Bélgica	3.304	37,0	1.732	18,7	3.130	26,8	1.764	14,1
Dinamarca	1.828	41,0	1.058	23,3	1.800	33,0	1.114	19,2
España	12.418	36,8	6.553	18,5	9.546	22,5	5.206	11,3
Finlandia	1031	25,5	477	11,5	1.146	21,1	573	9,8
Francia	19.229	40,8	9.078	18,2	15.718	25,9	8.019	11,8
Grecia	1.937	19,4	1.025	9,7	1.832	15,6	1.006	8,0
Holanda	4.940	40,9	2.329	18,9	4.582	30,8	2.313	14,4
Irlanda	1.075	43,1	591	23,6	813	27,0	433	13,7
Italia	20.457	39,3	9.061	16,5	17.276	26,6	7.909	10,9
Luxemburgo	146	43,6	65	18,6	141	30,8	66	13,4
Portugal	2.826	36,0	1.643	20,0	2.158	21,1	1.307	11,9
Reino Unido	19.407	39,2	8.912	17,5	16.562	26,5	8.278	12,4
Suecia	2.761	33,4	1.273	14,9	2.634	26,2	1.209	11,1

¹Tasa ajustada por población mundial por 100.000 habitantes. Fuente: Globocan 2002 (<http://www-dep.iarc.fr/>)

es fundamental la identificación y caracterización de aquellas subpoblaciones con una mayor incidencia de lesiones colorrectales mediante historia clínica personal y familiar y, eventualmente, diversas técnicas moleculares (2). Desde un punto de vista práctico, la probabilidad individual de padecer CCR se divide en riesgo medio, que corresponde a individuos de edad ≥ 50 años sin factores de riesgo adicionales, y riesgo alto, que corresponde a aquellos individuos con algún factor de riesgo asociado (antecedente personal y/o familiar de adenomas o CCR) (3). Por motivos de extensión, esta revisión se centrará exclusivamente en el cribado de la población de riesgo medio.

ESTRATEGIAS PARA EL CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL

Las técnicas de cribado del CCR deben cumplir las siguientes características: a) ser sensibles para la detección de adenomas y CCR; b) ser específicas para evitar los resultados falso-positivos; c) ser aceptadas por la población en cuanto a seguridad, confort, accesibilidad; y d) deben tener en cuenta la historia natural de la neoplasia. A continuación se revisarán las diferentes técnicas disponibles en la actualidad (3).

DETECCIÓN DE SANGRE OCULTA EN HECES

El intestino elimina habitualmente 0,6-1,2 ml de sangre al día. En presencia de una lesión colorrectal las pérdidas suelen aumentar aunque no de manera constante, existiendo importantes variaciones a lo largo del tiempo.

Existen diversos métodos para la detección de sangre oculta en heces (SOH). De todos ellos, el más común es la prueba del guayaco (SOHg). Se trata de una prueba cualitativa basada en la actividad pseudoperoxidasa de la hemoglobina. Esta actividad, sin embargo, no se halla limitada a la hemoglobina humana, sino que también se encuentra en determinados alimentos como la carne roja cruda, frutas y algunos vegetales. Además, el consumo de anti-inflamatorios no esteroideos u otros fármacos gastrolesivos puede ocasionar resultados falso-positivos, y la ingesta de vitamina C resultados falso-negativos por inhibición de la reacción del guayaco. Por todos estos motivos, se recomienda evitar el consumo de estos alimentos y fármacos los 3 días previos y durante la realización de la prueba. Además, dada la variabilidad en el sangrado, se aconseja la obtención de dos muestras en tres deposiciones consecutivas, lo que supone un total de 6 muestras, considerando que la prueba es positiva cuando una de ellas lo es.

La prueba de SOHg realizada con periodicidad anual o bienal ha sido evaluada en 4 ensayos clínicos aleatorizados (ECA), que incluyen 327.043 participantes en Dinamarca (Funen), Suecia (Goteborg), EE. UU. (Minnesota) y el Reino Unido (Nottingham), los cuales muestran una reducción de la mortalidad por CCR. Una revisión sistemática Cochrane (4) estima esta reducción en el 16% (RR: 0,84; IC del 95%: 0,78-0,90). Además, los resultados del ECA de Minnesota (5) han mostrado también una reducción de la incidencia de CCR, del 20% con cribado anual (RR: 0,80; IC del 95%: 0,70-0,90) y del 17% con el cribado bienal (RR: 0,83; IC del 95%: 0,73-0,94).

La sensibilidad para la detección de adenomas de ≥ 10 mm se estima entre 16-33% (especificidad 94-98%) para Hemoccult II® y 21-27% (especificidad 90-99%)

para Hemocult Sensa®, siendo esta mayor para la detección del CCR (25-96% y 62-79%, respectivamente) (6).

En el congreso de la American Gastroenterological Association del año 2010 se han presentado los primeros resultados del programa de cribado poblacional realizado en Inglaterra, siendo esta la primera vez que se comunican los resultados de un programa de ámbito nacional (7). Dicho programa va dirigido a hombres y mujeres de 60-69 años, y se realiza mediante SOHg. En el momento del análisis se había invitado a 2,1 millones de individuos, con una participación del 49,6% en hombres y 54,4% en mujeres. La tasa de positividad difería entre hombres y mujeres (2,5 y 1,5%, respectivamente), así como la tasa de detección de adenomas avanzados (43 y 29%, respectivamente) y CCR (11,6 y 7,8%, respectivamente). La mayoría de tumores detectados (71%) correspondían a lesiones precoces (estadios 0-II). Estos resultados son muy similares a los obtenidos en los ECA mencionados anteriormente, por lo que es posible anticipar una reducción de la mortalidad por CCR como la observada en aquellos (4).

Recientemente han aparecido varios métodos inmunológicos de detección de SOH basados en la determinación de la globina humana mediante anticuerpos específicos (SOHi). Este tipo de prueba posee diversas ventajas en relación al método del guayaco: posee mayor sensibilidad, requiere solo una muestra de heces y no es necesario efectuar ninguna restricción dietética, lo que comporta una mayor aceptación por parte de la población (3).

No se dispone de ECA que evalúen la eficacia de la prueba de SOHi en términos de incidencia o mortalidad, aunque sí en relación con resultados intermedios (tasa de detección de neoplasias colorrectales). Un estudio que compara la prueba de detección de SOHg (Hemocult II®) con la de SOHi (OC-Sensor®) en 20.623 individuos de 50-75 años de edad muestra que este último es significativamente más eficaz que el primero para la detección de CCR y adenomas avanzados, aunque la especificidad es menor (8). En él, la participación y el cumplimiento con la prueba de SOHi fueron superiores (incremento del 12,7%) a los obtenidos con la de SOHg (8). En este mismo sentido, la revisión sistemática de la US Preventive Services Task Force concluye que la prueba de SOHi es más sensible para la detección del CCR (61-69%) que la prueba de SOHg (25-38%), aunque menos específica (91-98 vs. 98-99%, respectivamente) (9).

Los métodos de detección de SOHi cuantitativos, que detectan entre 20 y 300 µg Hb/g de heces, y su lectura automatizada permiten elegir el punto de corte asociado al óptimo balance entre sensibilidad y especificidad para un cribado poblacional en términos de disponibilidad de colonoscopias. Así, cuando se utiliza un punto de corte de 20 ng Hb/ml de buffer se gana en sensibilidad tanto para CCR como para adenomas, pero se pierde en especificidad, en especial para CCR. La utilización de puntos de corte alternativos (50 y 75 ng Hb/ml de buffer) proporciona menor ventaja en términos de sensibilidad pero permite disminuir la tasa de

falsos positivos e incrementar el VPP para CCR y adenomas avanzados (10).

SIGMOIDOSCOPIA FLEXIBLE

La sigmoidoscopia flexible se realiza con un endoscopio que permite examinar la superficie mucosa del intestino grueso hasta 60 cm del margen anal (recto, colon sigmoideo y parte distal del colon descendente). Esta exploración se realiza previo lavado del colon con un enema o administración de laxantes, y sin necesidad de sedación. La duración de la exploración es de 10-15 minutos.

En la actualidad se están llevando a cabo tres ECA. Los dos estudios europeos –UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial (11) y Italian SCORE Trial (12)– están dirigidos a evaluar la eficacia de una sigmoidoscopia única en personas de 55 a 64 años con un total de 170.432 y 34.292 personas incluidas, mientras que el americano –PLCO Cancer Screening Trial– evalúa la eficacia de la sigmoidoscopia a intervalos de 5 años e incluye 154.000 personas de entre 55 y 74 años (13). En estos estudios, la tasa de detección de CCR (0,3-0,5%) y adenomas distales (7,2-12,1%) en la primera ronda de cribado fue superior a la obtenida en los ECA de SOHg (0,2 y 8%, respectivamente) (9). No obstante, la detección de adenomas avanzados mediante cribado con sigmoidoscopia es inferior a la observada en el cribado mediante colonoscopia (14). Por otro lado, un estudio controlado no aleatorizado –Telemark Polyp Study– realizado en Noruega muestra que la sigmoidoscopia reduce la incidencia de CCR así como la de adenomas ≥ 5 mm (RR: 0,7; IC del 95%: 0,5-0,95) y de alto riesgo (RR: 0,6; IC del 95%: 0,3-1,0) a los 13 años de seguimiento (15).

Cuando la sigmoidoscopia detecta un carcinoma o un adenoma ≥ 10 mm es preceptivo efectuar una colonoscopia completa dada la mayor incidencia de lesiones sincrónicas proximales al trayecto explorado. Existe controversia sobre la necesidad de explorar todo el colon cuando se detectan lesiones distales < 10 mm, aunque un meta-análisis estima que el riesgo de presentar una neoplasia proximal es de 2,68 (IC del 95%: 1,93-3,73) para cualquier adenoma distal y de 2,36 (IC del 95%: 1,30-4,29) para adenomas < 10 mm (16).

Los estudios de casos y controles estiman que la sigmoidoscopia ejerce un efecto protector durante un periodo de 9-10 años (17). En base a ello y de manera conservadora, se establece un intervalo de 5 años entre sigmoidoscopias de cribado (3). Este intervalo es menor que el empleado en el cribado mediante colonoscopia (véase más adelante) dado que la sensibilidad de la sigmoidoscopia es menor debido a la propia técnica, a la preparación del colon y a la variabilidad en la experiencia de los examinadores (18). Algunos autores opinan que si se garantiza una exploración con inserción por encima de los 40 cm realizada por un endoscopista experimentado y con una adecuada preparación intestinal, se podría justificar un intervalo de 10 años entre exploraciones.

Los resultados disponibles hasta ahora muestran que la sigmoidoscopia es bien aceptada por la población, factible y segura. La sigmoidoscopia, en comparación con la colonoscopia, es una prueba más segura aunque no exenta de riesgo. Según estimaciones realizadas a partir del estudio inglés (11) se producen 0,3 casos de hemorragia, 0,15 perforaciones y 0,025 muertes por cada 1.000 exploraciones. No obstante, la falta de sedación se asocia con un mayor malestar y menor adherencia a futuras exploraciones.

Recientemente, se han publicado los resultados de mortalidad del UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial tras 11 años de seguimiento (19,20). En el análisis por intención de cribar, la incidencia de CCR fue significativamente menor en el grupo de sigmoidoscopia que en el grupo control, con una disminución de CCR en el colon izquierdo del 36%. En el análisis por protocolo, la incidencia fue un 33% menor en todas las localizaciones y un 50% menor en el colon izquierdo. Además, la mortalidad por CCR se redujo en un 31% en el grupo de intervención en el análisis por intención de cribar, alcanzando el 43% en el grupo en el que se realizó sigmoidoscopia. Estos resultados demuestran el efecto beneficioso de una sigmoidoscopia única, y que dicho efecto se mantiene, como mínimo, durante un periodo de 10 años (19,20).

COLONOSCOPIA

La colonoscopia es la única técnica que permite explorar y biopsiar/resecar las lesiones de todo el colon y recto, siendo la prueba más sensible y específica de todas las estrategias de cribado. Por ello, diversos autores han apoyado su utilización en el cribado del CCR en población de riesgo medio y alto. Esta circunstancia se basa en el hecho que hasta el 50% de los pacientes con adenomas avanzados proximales no presentan lesiones distales, por lo que si se hubiese utilizado la sigmoidoscopia como técnica de cribado, estos no hubiesen sido detectados (21).

No se disponen de ECA que evalúen la eficacia de la colonoscopia en el cribado del CCR en términos de reducción de la mortalidad. Sin embargo, diversos estudios apoyan la eficacia de la colonoscopia de forma indirecta, y han mostrado que esta prueba no solo favorece la detección del CCR en fases iniciales sino que también permite reducir la incidencia de CCR a partir de la identificación y resección de los pólipos. Así, en el estudio de detección de SOHg de Minnesota, la importante reducción de la mortalidad en comparación con la de los ECA europeos se atribuye al mayor número de colonoscopias efectuadas (5,22). De manera similar, diversos estudios de cohortes demuestran que la extirpación de pólipos disminuye la incidencia de CCR entre el 76 y el 90%, y que la colonoscopia detecta la mayoría de estas lesiones (23,24).

La colonoscopia podría suponer una ventaja respecto a otras pruebas no invasivas como la SOHg y la SOHi. Actualmente están en marcha algunos estudios que evalúan si la colonoscopia es superior a la prueba de SOH

en el cribado de CCR, como el ECA multicéntrico que lleva a cabo la Asociación Española de Gastroenterología en 8 CC. AA. (3).

Se estima que la probabilidad de no detectar pólipos ≥ 10 mm es baja (2,1%; IC del 95%: 0,3-7,3%), aunque aumenta a medida que el tamaño de los pólipos es menor: 13% (IC del 95%: 8,0-18%) para los de 6-9 mm y del 26% (IC del 95%: 21-35%) para los menores ≤ 5 mm (25). Ello ocurre, especialmente, en las lesiones localizadas en el colon derecho (26). Asimismo, los adenomas planos pueden pasar desapercibidos, por lo que la sensibilidad de la colonoscopia podría ser inferior a la estimada.

El intervalo apropiado para realizar una nueva colonoscopia después de una colonoscopia negativa es incierto. Un estudio de cohortes retrospectivo que incluye personas ≥ 50 años asintomáticas a las que se les realizó una colonoscopia de cribado y no se identificaron pólipos, muestra que el riesgo de CCR y de adenomas avanzados a los 5 años es extremadamente bajo (27). Además, a partir de un estudio de casos y controles se estima que la colonoscopia confiere un efecto protector durante 20 años o más (OR: 0,26; IC del 95%: 0,16-0,40) (28). De acuerdo con estos resultados, se recomienda de manera conservadora un intervalo de 10 años entre colonoscopias negativas (3).

En cuanto a las complicaciones de esta técnica, la tasa de perforación o hemorragia asociada a la colonoscopia es de 1-3 casos por 1.000 exploraciones (18). Otras complicaciones descritas son las asociadas a la sedación, sobre todo en pacientes ancianos con problemas cardiovasculares (18). Las complicaciones ocurren fundamentalmente cuando se realizan procedimientos terapéuticos como la polipectomía. La mortalidad asociada a la colonoscopia es de 0,3 casos por 1.000 exploraciones.

COLONOGRAFÍA TC

La colonografía mediante tomografía computarizada (TC), también conocida como "colonoscopia virtual", es una técnica en rápido desarrollo. Consiste en la obtención de imágenes tomográficas tras la insuflación del colon con aire o dióxido de carbono, y su posterior reconstrucción por ordenador en 2 ó 3 dimensiones. La prueba requiere la misma preparación que para la colonoscopia pero sin necesidad de sedación, aunque en la actualidad se está evaluando la eficacia de realizarla sin limpieza del colon y con marcaje fecal mediante contraste oral. Si el resultado de la colonografía TC es positivo, es preceptivo realizar una colonoscopia para la toma de biopsias o resección de las lesiones identificadas.

No se disponen de ECA que evalúen la eficacia del cribado mediante colonografía TC en términos de incidencia o mortalidad por CCR. La eficacia para la detección de adenomas y CCR se ha evaluado en diversos estudios comparativos. En ellos, la colonografía TC muestra una tasa de detección de lesiones colorrectales similar a la colonoscopia (29-31). El estudio comparati-

vo más reciente y amplio (2.531 casos), realizado en población de riesgo medio por radiólogos experimentados, estima una sensibilidad de la colonografía TC de 78% (IC del 95%: 71-85%) para adenomas \geq 6 mm, y de 90% (IC del 95%: 84-96%) para CCR y adenomas \geq 10 mm. La especificidad para estas lesiones es de 88% (IC del 95%: 84-92%) y 86% (IC del 95%: 81-90%), respectivamente (30).

La revisión sistemática realizada por la US Preventive Services Task Force concluye que las variaciones en los parámetros de validez de la colonografía TC pueden ser atribuidas no solo al tamaño sino también a la forma de la lesión (polipoidea vs. plana), así como a la experiencia del radiólogo, a la tecnología empleada y a la preparación del colon (9).

La colonografía TC es una prueba no invasiva y con escasas complicaciones importantes. La tasa de perforaciones es de 0,05% (32), mientras que son inciertos los riesgos potenciales de la exposición periódica a dosis bajas de radiación (9). Un valor adicional de la colonografía TC es la detección de patología extracolónica significativa en el 4,5-16% de los individuos evaluados, pero se desconocen sus implicaciones en términos de potenciales beneficios, riesgos y costes. No se dispone de evidencias sobre el intervalo más apropiado entre exploraciones.

COSTE-EFECTIVIDAD DEL CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL

Los resultados de dos revisiones sistemáticas (33,34) demuestran que el cribado del CCR es coste-efectivo en relación con la no realización de cribado.

El cribado con SOHg anual o bienal dispone de las evidencias más consistentes y favorables sobre su relación coste-efectividad. La limitada información disponible sobre la efectividad y los costes del cribado con SOHi o sigmoidoscopia dificultan establecer, de manera consistente, cuál es la estrategia más coste-efectiva y la edad óptima de inicio y finalización del cribado (33,34). En España, un modelo de Markov concluye que la estrategia de cribado más coste-efectiva es la prueba de SOHi con periodicidad anual, con un coste incremental de 2.154 € por año de vida ajustado a calidad (AVAC) ganado. Sin embargo, otras estrategias de cribado presentan costes incrementales similares: SOHg anual, 2.211 €; SOHg bienal, 2.322 €; SOHi bienal, 2.233 €; sigmoidoscopia cada 5 años, 2.305 €; y colonoscopia cada 10 años, 2.369 € por AVAC ganado (35).

APROXIMACIÓN AL CRIBADO EN LA POBLACIÓN DE RIESGO MEDIO

A pesar de la evidencia de que el cribado de CCR disminuye la incidencia y mortalidad por esta neoplasia, estas medidas están aun poco introducidas (36). Aunque no existe una estrategia de cribado de elección, cualquiera de ellas es mejor que la ausencia de cribado (3). La prueba de detección de SOH, aunque no es la ideal,

se justifica por la evidencia disponible derivada de ECA, su relación coste-efectividad y su mayor factibilidad en términos de recursos. Los métodos de detección de SOHi evitan los inconvenientes de la restricción dietética y farmacológica, mejoran el cumplimiento, favorecen una mejor estandarización y control de calidad del proceso, y permiten seleccionar el punto de corte de detección de hemoglobina fecal más eficiente según la disponibilidad de recursos. La colonoscopia es la prueba más sensible y específica, pero se asocia a una mayor tasa de complicaciones, requiere de mayores recursos (personal entrenado e instalaciones adecuadas), y es peor aceptada por la población que la detección de SOH o la sigmoidoscopia. La sigmoidoscopia flexible parece ser más efectiva que la SOH y debe considerarse como una alternativa: es más segura que la colonoscopia, la preparación del paciente es más fácil y no requiere sedación ni monitorización. No obstante, su aplicación como método de cribado también conlleva una importante inversión en instalaciones y formación de profesionales. La colonografía TC presenta una eficacia similar a la colonoscopia en la detección de neoplasias avanzadas con menores efectos adversos, pero su aplicación como prueba de cribado requiere evidencias de mayor calidad y consistencia, además de considerables recursos tecnológicos y humanos (3).

SITUACIÓN DEL CRIBADO EN ESPAÑA Y EUROPA

Las directrices del Consejo de la Unión Europea (37), la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud (38), así como diversos Planes de Salud de las CC.AA. recomiendan la aplicación de un cribado poblacional de CCR mediante detección de SOH en hombres y mujeres de 50 a 69-74 años. Actualmente solo seis comunidades: Cataluña (39), Murcia, Valencia, País Vasco, Cantabria y Canarias disponen de estos programas de cribado, aunque las restantes están haciendo propuestas en este sentido.

Por lo que respecta a Europa, la mayoría de países han puesto en marcha programas de cribado poblacional. No obstante, existe cierta heterogeneidad por lo que respecta a la prueba empleada, su periodicidad y población diana a la que van dirigidos. En la tabla II se muestran las características de algunos de estos programas. Por último, es importante señalar que recientemente se ha elaborado la European Guidelines for Quality Assurance of Colorectal Cancer Screening con el fin de garantizar la calidad de todos los programas existentes. Así, esta guía cubre todo el proceso de cribado, desde la invitación al manejo de las lesiones detectadas, así como recomendaciones sobre la estandarización de los procesos, la monitorización del programa, su evaluación y las perspectivas futuras de cribado de CCR.

AGRADECIMIENTOS

Ministerio de Ciencia e Innovación (SAF2010-19273), Asociación Española contra el Cáncer (Funda-

TABLA II

CARACTERÍSTICAS DE ALGUNOS DE LOS PRINCIPALES PROGRAMAS DE CRIBADO EN EUROPA

	<i>Reino Unido</i>	<i>Francia</i>	<i>Finlandia</i>	<i>Italia</i>	<i>Alemania</i>	<i>Austria</i>
<i>Tipo de programa</i>	Poblacional	Poblacional	Poblacional	Poblacional	No poblacional	No poblacional
<i>Periodicidad</i>	Bienal	Bienal	Bienal	Bienal	Anual (recomendada); 10 años	Anual (recomendada); 5 años; 10 años
<i>Criterio de inclusión</i>	60-69 años	50-74 años	60-69 años	50-69 años	≥ 50 años	≥ 50 años
<i>Estrategia de cribado</i>	SOH	SOH	SOH	SOH	SOH (anual); colonoscopia (10 años)	SOH (anual); sigmoidoscopia (5 años); colonoscopia (10 años)
<i>Cobertura pública</i>	100%	100%	100%	100%	100% (reembolsado a partir de los 50 años)	100% (reembolsado a partir de los 50 años)
<i>Población diana</i>	7.600.000	16.590.000	570.000	13.800.000	31.410.000	2.860.000

SOH, sangre oculta en heces. Fuente: First report on the implementation of the Council Recommendation on cancer screening. European Communities, 2008.

ción Científica y Junta de Barcelona), y Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (2009 SGR 849). CIBERehd (Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas) está financiado por Instituto de Salud Carlos III. *IDI-BAPS, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer.

CORRESPONDENCIA:

Antoni Castells
Servicio de Gastroenterología
Hospital Clínic
Villarroel, 170
08036 Barcelona
e-mail: castells@clinic.ub.es

BIBLIOGRAFÍA

- Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al. Cancer incidence in five continents. IARC Sci Publ, 2007.
- Castells A, Castellvi-Bel S, Balaguer F. Concepts in familial colorectal cancer: where do we stand and what is the future? *Gastroenterology* 2009;137:404-9.
- Castells A, Marzo-Castillejo M, Mascort J, et al. Guía de práctica clínica en prevención del cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol* 2009;717.e1-717.e58.
- Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, et al. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD001216.
- Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1603-7.
- Burch JA, Soares-Weiser K, St John DJ, et al. Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review. *J Med Screen* 2007;14:132-7.
- Logan RF, Patnick J, Coleman L, et al. Outcomes of the bowel cancer screening programme (BCSP) in England after the first 1 million tests. *Gastroenterology* 2010;138:S-133.
- van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;135:82-90.
- Whitlock EP, Lin JS, Liles E, et al. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008;149.
- Guittet L, Bouvier V, Mariotte N, et al. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut* 2007;56:210-4.
- Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;359:1291-300.
- Segnan N, Senore C, Andreoni B, et al. Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of "once-only sigmoidoscopy"-SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1763-72.
- Weissfeld JL, Schoen RE, Pinsky PF, et al. Flexible sigmoidoscopy in the PLCO cancer screening trial: results from the baseline screening examination of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:989-97.
- Segnan N, Senore C, Andreoni B, et al. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology* 2007;132:2304-12.
- Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, et al. The effect of attending a flexible sigmoidoscopic screening program on the prevalence of colorectal adenomas at 13-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1901-7.
- Lewis JD, Ng K, Hung KE, et al. Detection of proximal adenomatous polyps with screening sigmoidoscopy: a systematic review and meta-analysis of screening colonoscopy. *Arch Intern Med* 2003;163:413-20.
- Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Jr., et al. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992;326:653-7.
- Winawer S, Fletcher R, Rex D, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544-60.
- Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:1624-33.
- Atkin W, Cuzick J, Duffy SW, et al. UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial: colorectal cancer incidence and mortality rates at 11 years after a single screening examination. *Gastroenterology* 2010;138:S-53.

21. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, et al. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000;343:169-74.
22. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993;328:1365-71.
23. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;328:901-6.
24. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, et al. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001;48:812-5.
25. van Rijn JC, Reitsma JB, Stoker J, et al. Polyp miss rate determined by tandem colonoscopy: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006;101:343-50.
26. Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, et al. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2009;150:1-8.
27. Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, et al. Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *N Engl J Med* 2008;359:1218-24.
28. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, et al. Does a negative screening colonoscopy ever need to be repeated? *Gut* 2006;55:1145-50.
29. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003;349:2191-200.
30. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *N Engl J Med* 2008;359:1207-17.
31. Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ, et al. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2007;357:1403-12.
32. Pickhardt PJ. Incidence of colonic perforation at CT colonography: review of existing data and implications for screening of asymptomatic adults. *Radiology* 2006;239:313-6.
33. Pignone M, Saha S, Hoerger T, et al. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:96-104.
34. Kerr J, Day P, Broadstock M, et al. Systematic review of the effectiveness of population screening for colorectal cancer. *N Z Med J* 2007;120:U2629.
35. López-Bastida J. Análisis coste-efectividad de diferentes estrategias de cribado de cáncer colorrectal en población general. In Simposio "Avanzando hacia el cribado del cáncer colorrectal en España", Santa Cruz de Tenerife, 8 de noviembre de 2008, Asociación Española de Gastroenterología, 2008.
36. Andreu Garcia M, Marzo M, Mascort J, et al. Prevention of colorectal cancer. *Aten Primaria* 2009;41:127-8.
37. Comisión de la Comunidad Europea. Propuesta de Recomendación del Consejo sobre cribado del cáncer. Volume 2003/878/CE, 2003:L327/34-L327/37.
38. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2006.
39. Peris M, Espinas JA, Munoz L, et al. Lessons learnt from a population-based pilot programme for colorectal cancer screening in Catalonia (Spain). *J Med Screen* 2007;14:81-6.

Biomarcadores moleculares en el tratamiento personalizado del cáncer colorrectal

I. NÚÑEZ HERNÁNDEZ, L. DE MATTOS-ARRUDA, R. DIENSTMANN, J. TABERNERO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona

RESUMEN

El cáncer colorrectal es una de las principales causas de muerte por cáncer. El estudio de las vías de señalización en esta neoplasia ha contribuido a la identificación de marcadores moleculares específicos de respuesta a las nuevas terapias dirigidas. En el siguiente artículo se revisan los biomarcadores predictivos para el tratamiento con inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), tanto los establecidos como los potenciales. Las mutaciones de KRAS se pueden considerar como un biomarcador negativo de respuesta altamente específico para los anticuerpos monoclonales anti-EGFR, tal y como se ha observado en los resultados de varios ensayos clínicos fase III. En este artículo también se discuten otras alteraciones moleculares a otros niveles de la vía de EGFR, como BRAF, NRAS, mutaciones en PIK3CA y pérdida de expresión de PTEN. Además, también se revisan los biomarcadores de eficacia a la quimioterapia clásica, así como los avances tecnológicos más productivos en el campo de los biomarcadores y en el de las células tumorales circulantes. En el momento actual, aún se necesita la validación de muchos biomarcadores en ensayos clínicos prospectivos.

PALABRAS CLAVE: Cáncer colorrectal. Biomarcadores. Terapia dirigida. Quimioterapia. Mutaciones de KRAS.

ABSTRACT

Colorectal cancer is a leading cause of cancer mortality. The investigation on signaling pathways in colorectal tumors has contributed to the identification of specific molecular markers of response to targeted agents. In this review we discuss well-established and potential predictive biomarkers of benefit with epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. Data derived from several phase III trials has indicated that KRAS mutations can be considered a highly specific negative biomarker of response to anti-EGFR monoclonal antibodies. We'll also discuss other molecular aberrations in pathways of EGFR such as BRAF, NRAS, PIK3CA mutations and PTEN loss will. Moreover, biomarkers of efficacy to classical chemotherapeutic agents as well as recent advances regarding high-throughput technologies and circulating tumor cells will also be considered. Validation of many biomarkers in prospective clinical trials is urgently warranted.

KEY WORDS: *Colorectal cancer. Biomarkers. Targeted therapy. Chemotherapy. KRAS mutations.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es una de las neoplasias más frecuentes y una de las principales causas de mortalidad cáncer-específica (1). Aproximadamente el 50% de los pacientes con cáncer colorrectal desarrollarán metástasis. En la última década, han aumentado las opciones terapéuticas para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (CCRM), consiguiéndose un impacto notable en el pronóstico de estos pacientes. Estas opciones terapéuticas van desde quimioterapéuticos clásicos has-

ta terapia dirigida (cetuximab, panitumumab, bevacizumab). Gracias a los conocimientos biológicos y a la tecnología de secuenciación génica, se han podido identificar marcadores moleculares específicos y aberraciones en las vías de señalización, avances que pueden orientar en la toma de decisiones terapéuticas en los pacientes con CCRM. En este contexto, el desarrollo de agentes efectivos dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) han dado lugar a la necesidad de identificar marcadores predictivos de respuesta.

BIOMARCADORES DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTI-EGFR

El receptor del factor de crecimiento epidérmico es una tirosín-quinasa frecuentemente expresada en tumores epiteliales. Su activación a partir de un ligando extracelular desencadena la señalización intracelular a través de dos vías, la de la RAS/RAF/mitógeno activada proteín-quinasa (MAPK) y la del eje de PI3K/AKT, vías de importancia crítica en la proliferación, adhesión, angiogénesis, migración y supervivencia celular (2-4). En este contexto, se han desarrollado tratamientos anti-EGFR, como el cetuximab y panitumumab, que son anticuerpos monoclonales (MoAbs) contra el dominio extracelular de EGFR, el primero es una IgG1 quimérica y el segundo una IgG2 totalmente humanizada. Estos agentes han demostrado ser efectivos en CCRm tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia (4-6). Sin embargo, el tratamiento con MoAbs anti-EGFR beneficia solo a una minoría de pacientes (7). En los primeros estudios en los que se seleccionaba a los pacientes en función de la expresión de EGFR mediante inmunohistoquímica (como un marcador de respuesta a los inhibidores EGFR) se observó una débil correlación con la respuesta (8). Por ello, se han desarrollado estudios dirigidos a encontrar nuevos biomarcadores predictivos y a los mecanismos de resistencia molecular a las terapias dirigidas.

RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO

Los estudios iniciales con cetuximab incluían pacientes cuyos tumores expresaban EGFR por inmunohistoquímica (IHQ). Sin embargo, en los pacientes EGFR positivos tratados con cetuximab no se observó relación entre el grado de expresión de EGFR y la actividad clínica (5,6). De hecho, se han descritos respuestas a cetuximab en pacientes con tumores EGFR negativos, por lo que la positividad inmunohistoquímica no es un factor de selección fiable para la terapia con anticuerpos anti-EGFR (9). Recientemente, el análisis de eficacia del estudio PRIME confirmó que la expresión por inmunohistoquímica de EGFR no es un factor predictivo de eficacia al tratamiento con panitumumab combinado con quimioterapia, incluso en pacientes *KRAS wild-type* (10).

AMPLIFICACIÓN GÉNICA DE EGFR

La amplificación del gen de *EGFR*, medida por hibridación con fluorescencia *in situ* (FISH) o hibridación cromogénica *in situ* (CISH) (11,12), se relaciona con la eficacia al tratamiento, de manera que los pacientes con un número de copias de *EGFR* aumentado tienen una mejor respuesta a la terapia anti-EGFR en comparación con los pacientes con un número de copias del gen *EGFR* normal (13-18). Además, el valor del status del gen *EGFR* se ha evaluado en pacientes *KRAS wild-type* (19,20) que reciben cetuximab en segunda línea o

posteriores. Las tasas de respuesta observadas eran significativamente superiores en pacientes con un número de copias del gen *EGFR* aumentado.

Aunque se han objetivado resultados prometedores con la amplificación de *EGFR*, hay varios retos técnicos que limitan su papel como biomarcador predictivo (8), como la reproductibilidad de los métodos de cuantificación de las copias génicas y la variabilidad del sistema de puntuación entre los diferentes laboratorios. Además, hay que recordar que el patrón de *EGFR* mediante FISH no es homogéneo en el CCRm, presentando grados variables de disomía, polisomía o amplificación.

MUTACIONES DE EGFR

Las mutaciones activadoras de *EGFR* son muy infrecuentes en cáncer colorrectal y no se relacionan con respuesta a la terapia anti-EGFR (18,21,22).

LIGANDOS DE EGFR

En varios estudios se ha objetivado que los efectores moleculares epirregulina y amfirregulina, ligandos de EGFR que promueven el crecimiento tumoral y la supervivencia a través de un *loop* autocrino, se asocian con la eficacia de la terapia anti-EGFR (23-28). Los perfiles de expresión génica de la amfirregulina y la epirregulina han permitido obtener información adicional del status de *KRAS*, por lo que son herramientas potenciales para una mejor selección de los pacientes a recibir terapias dirigidas. Así, se objetivó que el nivel de sensibilidad a cetuximab era proporcional a la intensidad de la expresión tumoral de mRNA de ambos biomarcadores (23,24). Jacobs y cols. han observado que los pacientes *KRAS wild-type* que expresan niveles altos de estos ligandos tienen una mejor evolución al ser tratados con inhibidores de EGFR, mientras que los pacientes *KRAS wild-type* con baja expresión de ligandos se comportan como pacientes con tumores *KRAS* mutado (23). De manera similar, Taberero y cols. han objetivado que la expresión de epirregulina y amfirregulina parece estar elevada en los tumores de aquellos pacientes con una supervivencia libre de progresión (SLP) favorable (28).

POLIMORFISMOS DE EGFR

El efecto antitumoral de los anticuerpos IgG1, como el cetuximab, se puede explicar por mecanismos inmunológicos como la citotoxicidad dependiente de anticuerpos y mediada por células, donde la porción Fc del anticuerpo interactúa con los receptores Fc (FcγRs) expresados por las células inmunes (29). Este tipo de citotoxicidad está influenciada por los polimorfismos de dos genes, FcγRIIa-H131R y FcγRIIIa-V158F (30). Estos polimorfismos y su asociación con el status de *KRAS* se han investigado en 69 pacientes con CCRm quimiorrefractarios tratados con irinotecan y cetuximab

(31). En pacientes *KRAS wild-type*, aquellos con genotipos FcγRIIIa-158V/V y/o FcγRIIIa-131H/H tenían una mejor respuesta. En otro estudio se observó que solo el genotipo FcγRIIIa-158V/V tenía valor predictivo (32). Estos hallazgos necesitan confirmación antes de su aplicación en la práctica clínica.

TOXICIDAD CUTÁNEA

La terapia dirigida contra EGFR se asocia con un rash cutáneo acneiforme que generalmente alcanza su máxima severidad a las dos o tres semanas del inicio de la terapia. El mecanismo fisiopatológico del rash aún no se conoce completamente, pero se cree que la toxicidad cutánea puede representar la saturación del receptor a nivel local, ya que EGFR está altamente expresado en los tejidos normales, incluyendo la piel. El desarrollo de toxicidad cutánea se ha relacionado con una mejoría significativa en las tasas de respuesta y la supervivencia con el uso de MoAbs anti-EGFR (5,6,10,33-35). El análisis de subgrupos de los estudios de panitumumab, tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia, ha demostrado que los pacientes *KRAS wild-type* tienen unas tasas de respuesta y una supervivencia aumentadas, sobre todo si la toxicidad cutánea era de grado 2 o superior (10,35).

El estudio EVEREST evaluó si el aumento de dosis progresivo de cetuximab en pacientes con CCRm sin rash o con toxicidad cutánea leve en las primeras semanas de tratamiento inducía un rash más pronunciado y una mayor actividad del fármaco (36). En los pacientes *KRAS wild-type*, la tasa de respuesta aumentó del 21 al 46% con el aumento progresivo de la dosis, lo que sugiere que la toxicidad cutánea y el status de *KRAS* son predictores de eficacia independientes, mientras que en los pacientes *KRAS* mutado, el aumento de la dosis de cetuximab no produjo una mayor respuesta (36). La toxicidad cutánea necesita todavía confirmación de su valor predictivo en pacientes tratados con terapia anti-EGFR en futuros estudios.

KRAS

Es un proto-oncogén de la familia *RAS* y un componente principal de la vía *RAS/RAF/MAPK*. *KRAS* codifica una proteína-kinasa en la vía de EGFR que, a través de *RAF*, activa la vía *MAPK* y promueve el crecimiento celular y la supervivencia (37) (Fig. 1).

Las mutaciones en los codones 12 ó 13 de *KRAS* aparecen en el 40% de los cánceres colorrectales, lo que da lugar a una activación constitutiva de la vía *MAPK*, independientemente del status de EGFR (7,38-43). Los análisis retrospectivos han demostrado que las mutaciones de *KRAS* son cruciales para el beneficio con MoAbs anti-EGFR en el CCRm (44,45). Aunque los datos que apoyan este hecho son robustos en el caso de las mutaciones en los codones 12 y 13 (46-48), también hay evidencia de esta asociación en las mutaciones de los codones 61 y 146 (48-50).

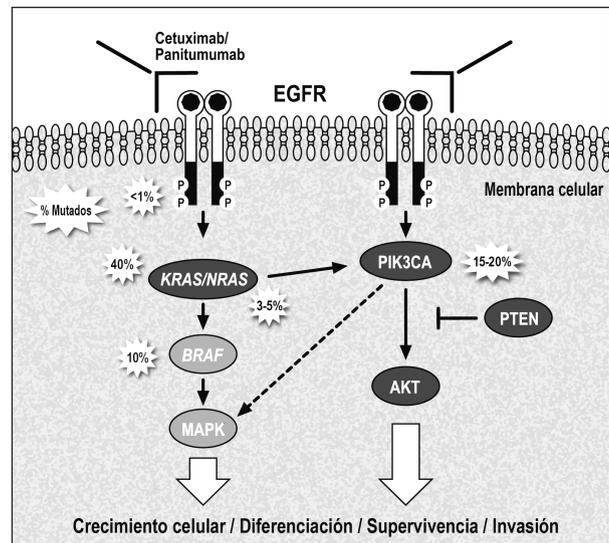


Fig. 1. Mutaciones comunes en las vías de señalización *PI3K/AKT* y *RAS/RAF/MAPK* que afectan a la respuesta de los anticuerpos monoclonales anti-EGFR.

En varios ensayos clínicos aleatorizados se determinó el status de *KRAS* de pacientes con CCRm asignados a recibir cetuximab o panitumumab tanto en primera línea como en enfermedad quimiorrefractaria (10,44-48,51-58) (Tablas I y II). Los pacientes con tumores *KRAS wild-type* presentaron beneficio del tratamiento con MoAbs anti-EGFR, confirmándose el valor predictivo de este biomarcador.

En primera línea de tratamiento, varios estudios clínicos aleatorizados han evaluado el status de *KRAS* de los pacientes incluidos. Así, en el estudio PRIME, un ensayo clínico aleatorizado fase III donde se estudiaba la adición de panitumumab a FOLFOX (ácido folínico, fluorouracilo y oxaliplatino) y en el que se determinaba prospectivamente el status de *KRAS*, se evidenció una SLP superior y una tendencia a una mejor supervivencia global (SG) en los pacientes con tumores *KRAS wild-type* que recibieron panitumumab (10). El estudio CRYSTAL comparaba quimioterapia basada en irinotecan (FOLFIRI – ácido folínico, fluorouracilo e irinotecán) ± cetuximab y demostró que los pacientes con tumores *KRAS wild-type* tenían tasas superiores de respuesta y SLP con la adición del MoAb anti-EGFR, no observándose dicho beneficio en los pacientes con *KRAS* mutado (48,59). Una actualización reciente de este estudio, donde el 89% de los pacientes tenían muestra evaluable para la mutación de *KRAS*, ha demostrado también una mejoría en la SG en el subgrupo de pacientes *KRAS wild-type* (59). En el estudio fase II OPUS, se observó que la adición de cetuximab a la quimioterapia basada en oxaliplatino (FOLFOX) aumenta la tasa de respuesta global y reduce el riesgo de progresión en pacientes con tumores *KRAS wild-type* (47).

En segunda línea, el panitumumab combinado con FOLFIRI aumenta de forma significativa la SLP y la tasa de respuesta objetiva en pacientes con CCRm *KRAS wild-type* (60) (Tabla I). Aunque estos estudios

TABLA I

STATUS DE KRAS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO BASADO EN PANITUMUMAB EN CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO

Estudio	Tratamiento	Población	Variable	Status KRAS			
				Wild-type		Mutado	
				Brazo Pan	Brazo control	Brazo Pan	Brazo control
Panitumumab Pivotal (46)	Pan vs. BSC	QT-refractarios	Nº pacientes	124	119	84	100
			Tasa respuesta (%)	17	0	0	0
			SLP media (semanas)	12,3	7,3	7,4	7,3
			HR SLP (95% CI)	0,45 (0,34 - 0,59)		0,99 (0,73 - 1,36)	
PRIME (10)	FOLFOX ± Pan	1ª línea	Nº pacientes	325	331	221	219
			Tasa respuesta (%)	55	48	40	40
			SLP media (meses)	9,6	8	7,3	8,8
			HR SLP (95% CI)	0,8 (0,66 - 0,97)		1,29 (1,04 - 1,62)	
			SG media (meses)	23,9	19,7	15,5	19,3
Peeters [60]	FOLFIRI ± Pan	2ª línea	Nº pacientes	303	294	238	248
			Tasa respuesta (%)	35	10	13	14
			SLP media (meses)	5,9	3,9	5	4,9
			HR SLP (95% CI)	0,73 (0,59 - 0,90)		0,85 (0,68 - 1,06)	
			SG media (meses)	14,5	12,5	11,8	11,1
PACCE [53]	Ox-QT+Bev ± Pan	1ª línea	Nº pacientes	201	203	135	125
			Tasa respuesta (%)	50	56	47	44
			SLP media (semanas)	9,8	11,5	10,4	11
			HR SLP (95% CI)	1,36 (1,04 - 1,77)		1,25 (0,91 - 1,71)	
			SG media (meses)	20,7	24,5	19,3	19,3
			HR SG (95% CI)	1,89 (1,30 - 2,75)		1,02 (0,67 - 1,54)	

BSC: mejor tratamiento de soporte; Bev: bevacizumab; QT: quimioterapia; HR: hazard ratio; SG: supervivencia global; Ox-QT: cohorte de quimioterapia basada en oxaliplatino; Pan: panitumumab; SLP: supervivencia libre de progresión.

han confirmado el valor predictivo negativo de la mutación de *KRAS* para el beneficio de la terapia anti-EGFR y un reciente meta-análisis ha corroborado estos datos (61), estos resultados no se han confirmado aún en otros estudios académicos posteriores. El ensayo clínico COIN evaluaba el tratamiento en primera línea con quimioterapia basada en fluoropirimidinas y oxaliplatino ± cetuximab, no demostrando beneficio con la adición de terapia dirigida en pacientes con *KRAS wild-type* (62). Además, en el estudio NORDIC, donde se evaluaba FLOX (fluorouracilo en bolus y oxaliplatino) continuo o intermitente ± cetuximab, el status mutacional de *KRAS* no fue predictivo de eficacia para el tratamiento con MoAb anti-EGFR (63).

Cetuximab y panitumumab han sido evaluados en combinación con bevacizumab más quimioterapia en los estudios CAIRO 2 y PACCE, respectivamente (53,55). Aunque los datos preclínicos e iniciales suge-

rían un beneficio de la combinación de tratamiento anti-EGFR con la terapia anti-VEGF (65,66), ambos estudios demostraron un efecto detrimental en las ramas de combinación al añadir el MoAb anti-EGFR. Así, en pacientes *KRAS wild-type*, la adición de panitumumab al bevacizumab y a quimioterapia basada en oxaliplatino se asoció con un intervalo de SLP reducido (53), mientras que la adición de cetuximab a FOLFOX + bevacizumab no demostró diferencias entre los dos grupos de tratamiento (55). Las posibles explicaciones para estos hallazgos pueden ser la existencia de interacciones farmacocinéticas entre los dos tipos de anticuerpos y la quimioterapia y también un aumento de la toxicidad, como se observó en el estudio PACCE, lo que da lugar a retrasos y reducciones de la intensidad de dosis.

La determinación del status de *KRAS* es mandatoria para la administración de terapia con anticuerpos anti-EGFR. Sin embargo, entre el 40-60% de los CCRm

TABLA II

STATUS DE KRAS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO BASADO EN CETUXIMAB EN EL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO

Estudio	Tratamiento	Población	Variable	Status KRAS			
				Wild-type		Mutado	
				Brazo cet	Brazo control	Brazo cet	Brazo control
NCI CTG 017 (56)	Cet vs. BSC	QT-refractarios	Nº pacientes	117	113	81	83
			Tasa respuesta (%)	12,8	0	1,2	0
			SLP media (semanas)	3,7	1,9	1,8	1,8
			HR SLP (95% CI)	0,40 (0,30 - 0,54)		0,99 (0,73 - 1,35)	
			SG media (meses)	9,5	4,8	4,5	4,6
			HR SG (95% CI)	0,55 (0,41 - 0,74)		0,98 (0,70 - 1,37)	
CRYSTAL (48)	FOLFIRI ± Cet	1ª línea	Nº pacientes	172	176	105	87
			Tasa respuesta (%)	59,3	43,2	36,2	40,2
			SLP media (meses)	9,9	8,7	7,6	8,1
			HR SLP (95% CI)	0,68 (0,50 - 0,94)		1,07 (0,71 - 1,61)	
			SG media (meses)	23,5	20	17,5	17,7
			HR SG (95% CI)	0,80 (0,67 - 0,95)		1,03 (0,74 - 1,44)	
OPUS (47)	FOLFOX ± Cet	2ª línea	Nº pacientes	61	73	52	47
			Tasa respuesta (%)	60,7	37	33	49
			SLP media (semanas)	7,7	7,2	5,5	8,6
			SG media (meses)	21,8	22,4	17,2	24,9
CAIRO-2 (55)	Ox-QT + Bev ± Cet	1ª línea	Nº pacientes	158	156	98	108
			Tasa respuesta (%)	61,4	50	45,9	59,2
			SLP media (semanas)	10,5	10,6	8,1	12,5
			SG media (meses)	21,8	22,4	17,2	24,9

BSC: mejor tratamiento de soporte; Bev: bevacizumab; Cet: cetuximab; QT: Quimioterapia; HR: hazard ratio; SG: supervivencia global; Ox-QT: cohorte de quimioterapia basada en oxaliplatino; SLP: supervivencia libre de progresión.

KRAS wild-type no responden al tratamiento (7,67), por lo que la existencia de biomarcadores adicionales en puntos más bajos de la vía de señalización podrían identificar qué pacientes no deberían recibir cetuximab o panitumumab. Actualmente, las guías europea y americana recomiendan que todos los pacientes con CCRm candidatos a tratamiento con MoAbs anti-EGFR deben tener determinado el status mutacional de *KRAS* en los codones 12 y 13 y, en el caso de presentar mutación en alguno de ellos, el tratamiento con estos agentes no está indicado (68,69).

Curiosamente, algunos pacientes con mutaciones en *KRAS* han presentado respuesta al tratamiento con panitumumab o cetuximab, algo que se ha observado con anterioridad de forma preclínica (57,70). Un estudio reciente ha evaluado la hipótesis de que las mutaciones en el codón 13 de *KRAS* se asocian con una mejor evolución en comparación con otras mutaciones, utilizando datos de pacientes con CCRm refractario (71). Se observó que los pacientes con la mutación p.G13D tienen una

SG y una SLP mayor que la de los pacientes que tienen otras mutaciones de *KRAS* tratados con cetuximab. Sin embargo, se necesitan estudios prospectivos adicionales para confirmar este hallazgo.

BRAF

El gen *BRAF* codifica una proteína-kinasa que es la efectora directa de *KRAS* en la vía RAS/RAF/MAPK (72). La mutación oncogénica más común de *BRAF* es V600E, que se encuentra en el 10-15% de los cánceres colorrectales (54,73-75). La presencia de mutaciones en *KRAS* y *BRAF* es mutuamente excluyente y la activación de cualquiera de ellas puede iniciar la tumorigénesis del cáncer colorrectal a través de MAPK (76).

Los datos recientes apoyan el papel predictivo de la mutación de *BRAF* en el tratamiento del CCRm quimiorrefractario con terapia anti-EGFR. Varios estudios han demostrado una asociación significativa entre la presen-

cia de mutaciones en *BRAF* y la resistencia a inhibidores *EGFR*. Además, el valor pronóstico de la mutación de *BRAF* en el cáncer de colon avanzado es muy consistente, con una supervivencia superior en los pacientes con tumores *BRAF wild-type* (19,49,57,74,75,77).

Recientemente, el estudio de una base de datos europea con un gran número de pacientes ha objetivado que la mutación de *BRAF V600E* aparece en el 4,7% de los pacientes tratados con terapia basada en cetuximab (57). Estos pacientes tenían una tasa de respuesta más baja y unas SLP y SG más cortas que los pacientes con tumores *BRAF wild-type*, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (57). El análisis retrospectivo de los datos de grandes estudios fase II y fase III no ha confirmado el valor predictivo de la mutación de *BRAF* en el tratamiento de primera línea del CCRm con MoAbs anti-EGFR. En el análisis combinado de los estudios CRYSTAL-OPUS en primera línea, el status de la mutación de *BRAF* no tenía efecto significativo en la respuesta a terapia basada en cetuximab en pacientes *KRAS wild-type*. Aunque la mutación de *BRAF* ha sido un indicador de peor pronóstico, se ha objetivado una tendencia de mejoría en tasa de respuesta y supervivencia en pacientes *KRAS wild-type* y *BRAF* mutado que reciben terapia basada en cetuximab en primera línea (78).

NRAS

NRAS se encuentra mutado en aproximadamente el 3-5% de los cánceres colorrectales (38). Al igual que *BRAF*, las mutaciones en *NRAS* y *KRAS* son mutuamente excluyentes (57). La mutación de *NRAS* ha sido evaluada en varios estudios recientes (57,60,77). Un estudio europeo ha observado que la mutación de *NRAS* aparece en el 2,6% de los tumores, la mayoría en el codón 61 (57). Los pacientes con tumores *NRAS* mutado presentan una tasa de respuesta significativamente menor al tratamiento basado en cetuximab que los pacientes *NRAS wild-type*. Sin embargo, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en SLP y SG (57). En otro estudio reciente en el cual se ha evaluado panitumumab frente al mejor tratamiento de soporte, la presencia de mutación de *NRAS* también se asoció con falta de respuesta a panitumumab (60).

VÍA PI3K/PTEN

La activación de EGFR también produce la activación de la señalización por la vía PI3K-AKT. *PIK3CA* es un gen responsable del componente catalítico de PI3K y, en el cáncer colorrectal, aparece mutado en el 15-25% de casos (79). Además, esta vía puede ser activada a partir de la pérdida de función del supresor tumoral homólogo de la fosfatasa y la tensina (*PTEN*), hecho que se observa entre el 20-40% de los tumores colorrectales (77,80). En estudios preclínicos, se ha observado que las líneas celulares de cáncer de colon con mutaciones de *PIK3CA* o pérdida de expresión de

PTEN (*PTEN* null) son resistentes al cetuximab y que las líneas celulares con activación simultánea de *RAS* y *PIK3CA* presentan una mayor resistencia (81). Varios estudios han demostrado que la mutación de *PIK3CA* y/o la pérdida de *PTEN* se asocian con resistencia a MoAbs anti-EGFR en pacientes con CCRm (79-83), aunque estos estudios no son uniformes. En varias publicaciones recientes no se ha encontrado suficiente base racional para usar las mutaciones de *PIK3CA* (84) o el status de *PTEN* (19) como marcadores individuales para predecir la respuesta a cetuximab. Además, se ha sugerido *PTEN* como marcador pronóstico, ya que la pérdida de expresión se asocia con una peor evolución (79,85). Sin embargo, aún es necesario llevar a cabo una estandarización del manejo de la expresión de *PTEN* para confirmar estos datos. En un gran estudio retrospectivo, alrededor del 20% de tumores *KRAS* mutado presentaban también mutación de *PIK3CA*, por lo que ambas mutaciones no son mutuamente excluyentes (57). Los autores de este estudio analizaron los subgrupos de pacientes con mutaciones activadoras de *PIK3CA* en el exón 9 (dominio helicoidal) y en el 20 (dominio kinasa), observando que las mutaciones del exón 20 de *PIK3CA* se asociaban con una peor evolución tras el tratamiento con cetuximab que los pacientes con tumores *PIK3CA wild-type*. Se objetivó que las mutaciones en el exón 9 no tenían un efecto significativo sobre la tasa de respuesta, la SLP y la SG con el tratamiento con MoAb anti-EGFR (57). Los datos actuales de la mutación de *PIK3CA* y de la pérdida de *PTEN* como biomarcadores predictivos es debatible y su papel es menos claro que el del status de *KRAS* (Tabla III).

TABLA III

BIOMARCADORES Y VALOR PREDICTIVO DE RESPUESTA A ANTI-EGFR EN CÁNCER COLORRECTAL

Biomarcador	Prevalencia	Valor predictivo para el tratamiento anti-EGFR
EGFR	85% IHQ positiva, 20-40% elevado número de copias del gen EGFR	No por expresión IHQ. Probablemente por número de copias del gen EGFR
Mutación KRAS	40% en codón 12 o 13; 2% en codón 61 ó 146	Definitivo y validado para mutaciones en codones 12/13.
Mutación BRAF	10% en exón 15 (V600E)	Posible
Mutación NRAS	3-5% en codón 61	Posible
Mutación PIK3CA	15-20 % en exones 9 y 20	Posible
Pérdida de expresión de PTEN	20-40% por IHQ	Posible
Epirregulina, amfirregulina.	50-60% elevada expresión por RT-PCR	Posible
Polimorfismos FcyRIIa-FcyRIIIa	40%	Datos contradictorios

IHQ: inmunohistoquímica.

BIOMARCADORES MOLECULARES DE RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA

OXALIPLATINO

ERCC1

El oxaliplatino es un compuesto de platino de tercera generación que inhibe la replicación del DNA a través de la formación de aductos de DNA-platino. El grupo de reparación de excisión de pares complementarios tipo 1 (*ERCC1*) es una proteína reparadora de la excisión de nucleótidos que se asocia con el reconocimiento y la reparación de los aductos de DNA inducidos por los compuestos de platino.

En varios estudios retrospectivos se ha evaluado el efecto de la expresión de *ERCC1* y sus polimorfismos en la evolución clínica de los pacientes con CCRm tratados con quimioterapia basada en oxaliplatino. Los niveles bajos de *ERCC1*, medidos mediante reacción de cadena de la polimerasa (PCR) con transcriptasa reversa cuantitativa en tiempo real o IHQ, se asocian con una mejor tasa de respuesta y supervivencia al tratamiento basado en oxaliplatino (33,86,87). Se ha observado que los polimorfismos del gen *ERCC1* se asocian con una expresión reducida de la proteína y con una mejor evolución clínica tras quimioterapia combinada con 5FU y oxaliplatino (88-92). Actualmente, no hay un método estándar para evaluar la expresión de *ERCC1*, por lo que se necesitan estudios prospectivos para confirmar y validar estos resultados.

FLUOROPIRIMIDINAS

TS y *DPD*

El 5-fluorouracilo (5FU) y su pro-fármaco, la capecitabina, son el pilar del tratamiento del CCR. El principal mecanismo de acción del 5FU es la inhibición directa de la timidilato sintasa (*TS*). La dihidropirimidina deshidrogenasa (*DPD*) es la enzima limitante del catabolismo del 5FU y, junto con la *TS*, se ha estudiado como predictor de eficacia del 5FU.

Varios estudios han evidenciado que los niveles aumentados de *TS* se asocian con resistencia al tratamiento basado en 5FU, aunque los datos sobre la *TS* como marcador pronóstico y predictivo son conflictivos (93-97). Estos estudios usaron métodos diferentes para determinar el status de la *TS* (IHQ o PCR de transcripción reversa cuantitativa), lo que limita su interpretación y su uso clínico (98). Actualmente, hay estudios que analizan el valor de los polimorfismos de *TS* como predictores de eficacia en quimioterapia estándar (99).

Los estudios que han evaluado la expresión de *DPD* como predictor de respuesta a 5FU tampoco han sido definitivos (100,101). El análisis retrospectivo de biomarcadores del estudio CAIRO mostró que los niveles más altos de expresión génica de *DPD* se asociaban con resistencia a la capecitabina (102). Hay que remarcar que el déficit de *DPD* se asocia con toxicidad severa a la

administración de 5FU. La mutación más frecuente que produce la disminución de la actividad de la enzima *DPD* es la *IVS14 + 1G > A*, que aparece aproximadamente en el 25% de los pacientes que presentan toxicidad severa al 5FU (101).

Pérdida del 18q

La pérdida del brazo largo del cromosoma 18 (pérdida de heterocigosidad 18q – 18qLOH) es la alteración citogenética más frecuente en el CCR. Este hecho se ha relacionado con mala respuesta al tratamiento basado en 5FU (103,104). Actualmente, están en marcha estudios clínicos prospectivos para determinar el papel de 18qLOH en el tratamiento del CCR.

IRINOTECAN

UGT

El irinotecan se metaboliza a su metabolito activo SN-38, que se conjuga y se elimina por la isoforma hepática 1A1 de la enzima uridina-difosfato glucuronil transferasa (*UGT*). El polimorfismo en la línea germinal *UGT1A1*28* se asocia con una capacidad significativamente reducida de detoxificar el SN-38 y se considera como el principal predictor farmacogenómico de la toxicidad a irinotecan (105). Los datos de estudios retrospectivos sugieren una asociación entre varios polimorfismos específicos de *UGT1A1* y unas mayores tasas de respuestas al tratamiento quimioterápico basado en irinotecan (106-108), aunque estos hallazgos aún no han sido validados en estudios posteriores (109-111).

Inestabilidad de microsatélites

La inestabilidad de microsatélites (*MSI*) representa un cambio clonal en el número de unidades de repetición nucleotídica del DNA en los microsatélites y aparece en tumores con déficit en la reparación de emparejamiento de bases anómalo (*MMR*). La mayoría de los CCR con *MSI* están relacionados con hipermetilación de *MLH1*, uno de los cuatro genes de reparación de pares anómalos. El déficit de la reparación del emparejamiento anómalo del DNA aparece en aproximadamente del 15 al 20% de los tumores colorrectales.

Varios estudios han objetivado un valor pronóstico favorable a la *MSI* (103). Los pacientes con tumores con *MSI* tienen una mejor evolución en comparación con los tumores con microsatélites estables. En el contexto de la adyuvancia, los análisis retrospectivos de los ensayos clínicos han demostrado que los pacientes con CCR con *MSI* en estadios II y III no se benefician de la quimioterapia basada en 5FU (112-114).

Los datos preclínicos sugieren que las líneas de cáncer de colon con *MSI* son más sensibles al irinotecan que las células con estabilidad de microsatélites (115) y este hecho podría estar relacionado con la presencia de

mutaciones secundarias en genes involucrados en la vía de reparación de la rotura de la doble hélice generadas a partir del déficit de MMR. Un análisis retrospectivo de los pacientes incluidos en el estudio CALGB 89803 de quimioterapia adyuvante objetivó que los pacientes cuyos tumores presentaban MSI tenían una mejor supervivencia libre de progresión cuando se trataban con quimioterapia basada en irinotecán que aquellos pacientes que recibían solo 5FU y leucovorín. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (116). La selección de pacientes en el contexto de la quimioterapia adyuvante en función del status de la estabilidad de microsatélites aún necesita validación prospectiva.

OTROS BIOMARCADORES POTENCIALES

Perfil genómico

La realización del perfil de expresión génica mediante *microarrays* puede dar información valiosa en relación al pronóstico y a la sensibilidad a la quimioterapia adyuvante. Varios estudios han descrito firmas génicas de alto riesgo en CCR en estadios II y III (117-121).

Un estudio reciente de O'Connell y cols. evaluaba los resultados de una determinación multigénica predictiva y pronóstica desarrollada por medio del estudio mediante PCR de transcripción reversa de RNA extraído de bloques tumorales fijados con parafina (122). Se analizaron más de 1.800 pacientes con cáncer de colon en estadios II y III de cuatro estudios de adyuvancia diferentes. Se identificaron 48 genes asociados con alto riesgo de recurrencia y 66 genes relacionados con beneficio a 5FU. Se seleccionaron 7 genes de riesgo de recurrencia y 6 genes de beneficio a 5FU/leucovorín, además de varios genes de referencia con el fin de desarrollar un algoritmo para identificar grupos de pacientes con diferentes probabilidades de recurrencia y beneficio de la quimioterapia. La validación externa se está llevando a cabo en los pacientes con cáncer de colon en estadio II del estudio QUASAR.

Además, en otro estudio reciente se ha descrito el desarrollo y la validación de una firma pronóstica (*ColoPrint*) para diferenciar los tumores colorrectales en estadios iniciales de alto y bajo riesgo utilizando un perfil de expresión génica basado en *microarrays* (123). Se analizaron las muestras de tejido tumoral fresco congelado de 188 pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente. Se desarrolló un clasificador pronóstico utilizando 18 genes y la firma génica fue validada en un grupo de 206 muestras de cáncer colorrectal en estadios I a III. El 60% de los pacientes fue clasificado como de bajo riesgo y el 40% de alto riesgo. Las tasas de supervivencia libre de recidiva a 5 años fueron de 87 y 67% (HR 2,5; $p = 0,005$) en los pacientes de bajo y alto riesgo respectivamente. Esta diferencia también fue significativa en el subgrupo de pacientes en estadio II. Hay que resaltar que la mayoría de los pacientes con tumores de alto grado con MSI presentaban estadio II (72%),

mutación en BRAF (52%) y fueron clasificados con el *ColoPrint* como de bajo riesgo (90%). De hecho, el *ColoPrint* era capaz de identificar aquellos pacientes con tumores en estadio II que podían prescindir de la quimioterapia adyuvante, lo que añade información adicional a los factores clínico-patológicos clásicos y al status de MSI (123).

Marcadores angiogénicos

VEGF juega un papel importante en el crecimiento tumoral y la angiogénesis. El bevacizumab, un anticuerpo monoclonal contra el ligando de VEGF, está aprobado en primera y segunda línea para el tratamiento del CCRm (124,125). Los datos actuales no han demostrado asociación entre los niveles de VEGF y la respuesta al tratamiento antiangiogénico (126). Otros biomarcadores predictivos de la angiogénesis potenciales que han sido estudiados incluyen los niveles de VEGFR (receptor) y del factor de crecimiento placentario (PIGF), la densidad de la microvascularización tumoral y las células endoteliales circulantes (127,128). También se han investigado los cambios de parámetros radiológicos durante el tratamiento, como la difusión por resonancia magnética (129). Sin embargo, hasta el momento no hay ningún marcador validado disponible para su uso clínico rutinario. Al igual que el rash cutáneo con los MoAbs anti-EGFR, el desarrollo de hipertensión tras el tratamiento dirigido anti-VEGF es un biomarcador predictivo de interés pendiente de estudio (129,130).

Células tumorales circulantes

La presencia de células tumorales circulantes (CTC) está relacionada con la invasión tumoral del torrente sanguíneo y permite el desarrollo de metástasis. Las CTC se han asociado con la evolución clínica del CCRm (131). Una meta-análisis reciente que incluye más de 3.000 pacientes con CCR objetivó que la detección de CTC en sangre periférica se relaciona con un peor pronóstico (132). Se han analizado los valores predictivo y pronóstico de los niveles de CTC basales y en diferentes momentos del tratamiento durante el estudio CAIRO2, lo que ha permitido obtener información adicional además de los estudios de imagen en la evaluación de la progresión de la enfermedad (133). En el futuro, la monitorización de las CTC en pacientes con CCRm podría ayudar a determinar respuestas precoces.

CONCLUSIONES

La terapia monoclonal anti-EGFR ha aumentado las opciones terapéuticas en pacientes con CCRm y ha definido nuevos paradigmas en la oncología médica en el campo de la terapia personalizada. El hecho de que la expresión positiva de EGFR por inmunohistoquímica no sea un marcador predictivo de respuesta a MoAbs anti-EGFR ha

llevado a buscar la identificación de nuevos biomarcadores. En este contexto, el status de la mutación de *KRAS* se ha convertido en un marcador predictivo negativo establecido que restringe el uso de panitumumab y cetuximab, tanto en monoterapia como en combinación, a pacientes *KRAS wild-type* (69). La activación oncogénica de otros componentes en la parte inferior de la vía de EGFR, como *BRAF*, *NRAS* y *PIK3CA*, también podría alterar la eficacia clínica a los MoAbs anti-EGFR. La determinación de estas mutaciones podría mejorar la predicción de la tasa de respuesta de un 24% en pacientes no seleccionados a un 36% en población *KRAS wild-type* y a un 41% en los pacientes *KRAS*, *BRAF*, *NRAS* y *PIK3CA wild-type* (57). Aún no se ha conseguido realizar una definición clara de qué biomarcador debe ser usado junto a *KRAS* en la práctica clínica habitual. Un análisis integrado de la vía de EGFR podría allanar el terreno para generar nueva información predictiva y nuevas opciones terapéuticas. Además, el uso de múltiples biomarcadores para predecir la respuesta clínica a la terapia anti-EGFR y a otros tratamientos dirigidos podría reducir la toxicidad y minimizar los costes de tratamiento.

Los biomarcadores de respuesta a agentes quimioterápicos clásicos como 5FU, oxaliplatino e irinotecán son una necesidad hoy en día. La MSI parece ser un buen marcador predictivo y pronóstico para el tratamiento quimioterápico basado en 5FU en estadio II de CCR. Además, el estudio y la caracterización genética

de las CTC como un reflejo del proceso metastásico podría contribuir a un conocimiento más amplio de las vías de crecimiento tumoral. La validación de determinaciones multigénicas podría mejorar el manejo de los pacientes con CCR en estadios precoces, bien identificando a los pacientes con alto riesgo de recurrencia, bien seleccionando a aquellos que se pudieran beneficiar del tratamiento adyuvante.

Posiblemente, en un futuro cercano los pacientes con CCRm tendrán un análisis de su perfil molecular tumoral completo, de manera que se administren las terapias dirigidas de forma eficaz en aquellos subgrupos de pacientes con alteraciones genéticas específicas para dichos tratamientos. Esto nos permitirá alcanzar el siguiente nivel de la era de la medicina personalizada: el de la medicina basada en la genética.

CORRESPONDENCIA:

Josep Taberero Caturla
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Vall d'Hebron
P. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
e-mail: jtaberero@vhebron.net

BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
- Scaltriti M, Baselga J. The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy. *Clin Cancer Res* 2006;12:5268-72.
- Shepard HM, Brdlik CM, Schreiber H. Signal integration: a framework for understanding the efficacy of therapeutics targeting the human EGFR family. *J Clin Invest* 2008;118:3574-81.
- Ciardello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008;358:1160-74.
- Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Sr., Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004;22:1201-8.
- Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
- Bardelli A, Siena S. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1254-61.
- Siena S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, et al. Biomarkers predicting clinical outcome of epidermal growth factor receptor-targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:1308-24.
- Chung KY, Shia J, Kemeny NE, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005;23:1803-10.
- 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.
- Ooi A, Takehana T, Li X, et al. Protein overexpression and gene amplification of HER-2 and EGFR in colorectal cancers: an immunohistochemical and fluorescent in situ hybridization study. *Mod Pathol* 2004;17:895-904.
- Shia J, Klimstra DS, Li AR, et al. Epidermal growth factor receptor expression and gene amplification in colorectal carcinoma: an immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization study. *Mod Pathol* 2005;18:1350-6.
- Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006;66:3992-5.
- Sartore-Bianchi A, Moroni M, Veronese S, et al. Epidermal growth factor receptor gene copy number and clinical outcome of metastatic colorectal cancer treated with panitumumab. *J Clin Oncol* 2007;25:3238-45.
- Cappuzzo F, Finocchiaro G, Rossi E, et al. EGFR FISH assay predicts for response to cetuximab in chemotherapy refractory colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2008;19:717-23.
- Personeni N, Fieuws S, Piessevaux H, et al. Clinical usefulness of EGFR gene copy number as a predictive marker in colorectal cancer patients treated with cetuximab: a fluorescent in situ hybridization study. *Clin Cancer Res* 2008;14:5869-76.
- Frattini M, Signoroni S, Pilotti S, et al. Phosphatase protein homologue to tensin expression and phosphatidylinositol-3

- phosphate kinase mutations in colorectal cancer. *Cancer Res* 2005;65:11227.
18. Moroni M, Veronese S, Benvenuti S, et al. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study. *Lancet Oncol* 2005;6:279-86.
 19. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5924-30.
 20. Scartozzi M, Bearzi I, Mandolesi A, et al. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) gene copy number (GCN) correlates with clinical activity of irinotecan-cetuximab in K-RAS wild-type colorectal cancer: a fluorescence in situ (FISH) and chromogenic in situ hybridization (CISH) analysis. *BMC Cancer* 2009;9:303.
 21. Barber TD, Vogelstein B, Kinzler KW, et al. Somatic mutations of EGFR in colorectal cancers and glioblastomas. *N Engl J Med* 2004;351:2883.
 22. Okamoto I. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR-targeted anticancer therapy. *FEBS J* 2010;277:309-15.
 23. Jacobs B, De Roock W, Piessevaux H, et al. Amphiregulin and epiregulin mRNA expression in primary tumors predicts outcome in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2009;27:5068-74.
 24. Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ, et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007;25:3230-7.
 25. Jonker DJ, Karapetis C, Harbison C, et al. High epiregulin (EREG) gene expression plus K-ras wild-type (WT) status as predictors of cetuximab benefit in the treatment of advanced colorectal cancer (ACRC): results from NCIC CTG CO.17-A phase III trial of cetuximab versus best supportive care (BSC). *J Clin Oncol* 2009;27:15s (abstract 4016).
 26. Prenen H, Tejpar S, Van Cutsem E. Impact of molecular markers on treatment selection in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2009;45(Supl.1):70-8.
 27. Tejpar S, Bertagnolli M, Bosman F, et al. Prognostic and predictive biomarkers in resected colon cancer: current status and future perspectives for integrating genomics into biomarker discovery. *Oncologist* 2010;15:390-404.
 28. Taberero J, Cervantes A, Rivera F, et al. Pharmacogenomic and pharmacoproteomic studies of cetuximab in metastatic colorectal cancer: biomarker analysis of a phase I dose-escalation study. *J Clin Oncol* 2010;28:1181-9.
 29. Weiner GJ. Monoclonal antibody mechanisms of action in cancer. *Immunol Res* 2007;39:271-8.
 30. Van Sorge NM, van der Pol WL, van de Winkel JG. Fcγ-maR polymorphisms: Implications for function, disease susceptibility and immunotherapy. *Tissue Antigens* 2003;61:189-202.
 31. Bibeau F, Lopez-Crapez E, Di Fiore F, et al. Impact of Fc γ RIIa-Fc γ RIIIa polymorphisms and KRAS mutations on the clinical outcome of patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus irinotecan. *J Clin Oncol* 2009;27:1122-9.
 32. Lejeune J, Thibault G, Ternant D, et al. Evidence for linkage disequilibrium between FcγRIIIa-V158F and FcγmaRIIIa-H131R polymorphisms in white patients, and for an FcγmaRIIIa-restricted influence on the response to therapeutic antibodies. *J Clin Oncol* 2008;26:5489-91; author reply 91-2.
 33. Lenz HJ, Van Cutsem E, Khambata-Ford S, et al. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2006;24:4914-21.
 34. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-64.
 35. Peeters M, Siena S, Van Cutsem E, et al. Association of progression-free survival, overall survival, and patient-reported outcomes by skin toxicity and KRAS status in patients receiving panitumumab monotherapy. *Cancer* 2009;115:1544-54.
 36. Tejpar S, Peeters M, Humblet Y, et al. Relationship of efficacy with KRAS status (wild type versus mutant) in patients with irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (mCRC), treated with irinotecan (q2w) and escalating doses of cetuximab (q1w): The EVEREST experience (preliminary data). *J Clin Oncol* 2008;26(abstract 4001).
 37. Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer* 2003;3:459-65.
 38. Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2003;3:11-22.
 39. Monzon FA, Ogino S, Hammond ME, et al. The role of KRAS mutation testing in the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1600-6.
 40. Plessec TP, Hunt JL. KRAS mutation testing in colorectal cancer. *Adv Anat Pathol* 2009;16:196-203.
 41. Jimeno A, Messersmith WA, Hirsch FR, et al. KRAS mutations and sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer: practical application of patient selection. *J Clin Oncol* 2009;27:1130-6.
 42. Modjtahedi H, Essapen S. Epidermal growth factor receptor inhibitors in cancer treatment: advances, challenges and opportunities. *Anticancer Drugs* 2009;20:851-5.
 43. Nie F, Shen J, Tong JL, et al. Meta-analysis: the efficacy and safety of monoclonal antibody targeted to epidermal growth factor receptor in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *J Dig Dis* 2009;10:247-57.
 44. Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006;66:3992-5.
 45. Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, et al. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res* 2007;67:2643-8.
 46. 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.
 47. 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.
 48. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-17.
 49. Loupakis F, Ruzzo A, Cremolini C, et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;101:715-21.
 50. Smith G, Bounds R, Wolf H, et al. Activating K-Ras mutations outwith 'hotspot' codons in sporadic colorectal tumours - implications for personalised cancer medicine. *Br J Cancer* 2010;102:693-703.
 51. Freeman DJ, Juan T, Reiner M, et al. Association of K-ras mutational status and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer receiving panitumumab alone. *Clin Colorectal Cancer* 2008;7:184-90.
 52. Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F, et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer* 2007;96:1166-9.
 53. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:672-80.
 54. Van Cutsem E, Ciardiello F. The search for optimal response prediction in cancer leads to a personalized approach. *Target Oncol* 2010;5:3-4.
 55. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J*

- Med 2009;360:563-72.
56. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-65.
 57. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010;11:753-62.
 58. Lievre A, Bachet JB, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26: 374-9.
 59. Van Cutsem E, Lang I, Folprecht G, et al. Cetuximab plus FOLFIRI in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): The influence of KRAS and BRAF biomarkers on outcome: Updated data from the CRYSTAL trial. *Gastrointestinal Cancers Symposium 2010* (abstract 281).
 60. 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;28:4706-13.
 61. Kohne C, Rougier P, Stroh C. Cetuximab with chemotherapy (CT) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): A meta-analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation status. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2010; (Abstract 406).
 62. Maughan T, Adams R, Smith C, et al. Gastrointestinal Cancer Symposium. Oxaliplatin and fluoropyrimidine chemotherapy plus or minus cetuximab: the effect of infusional 5-FU or capecitabine on the outcomes of the MRC COIN trial in advanced colorectal cancer (ACRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2010; (Abstract 402)
 63. Tveit K, Guren T, Pfeiffer P, et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folinolate/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab, as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The NORDIC VII study (NCT00145314), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. *ESMO 2010*: abstr LBA 4170.
 64. Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJ. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361:98-9.
 65. Ciardiello F, Bianco R, Damiano V, et al. Antiangiogenic and antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor C225 monoclonal antibody in combination with vascular endothelial growth factor antisense oligonucleotide in human GEO colon cancer cells. *Clin Cancer Res* 2000;6: 3739-47.
 66. Shaheen RM, Ahmad SA, Liu W, et al. Inhibited growth of colon cancer carcinomas by antibodies to vascular endothelial and epidermal growth factor receptors. *Br J Cancer* 2001;85:584-9.
 67. Linardou H, Dahabreh IJ, Kanaloupiti D, et al. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2008;9:962-72.
 68. Agency EM. Available at: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/27923508en.pdf>. Accessed November 10, 2010.
 69. Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol* 2009;27:2091-6.
 70. Guerrero S, Casanova I, Farre L, et al. K-ras codon 12 mutation induces higher level of resistance to apoptosis and predisposition to anchorage-independent growth than codon 13 mutation or proto-oncogene overexpression. *Cancer Res* 2000;60:6750-6.
 71. De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, et al. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA* 2010;304:1812-20.
 72. Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 2004;116:855-67.
 73. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-54.
 74. Di Nicolantonio F, Martini M, Molinari F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5705-12.
 75. Souglakos J, Phillips J, Wang R, et al. Prognostic and predictive value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;101:465-72.
 76. Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, et al. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature* 2002;418:934.
 77. Lambrechts D, De Roock W, Prenen H, et al. The role of KRAS, BRAF, NRAS and PIK3CA mutations as markers of resistance to cetuximab in chemorefractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:173s (abstract 4020).
 78. Bokemeyer C, Kohne C, Rougier P, et al. Cetuximab with chemotherapy (CT) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2010;28:15s (abstract 3506).
 79. Sartore-Bianchi A, Martini M, Molinari F, et al. PIK3CA mutations in colorectal cancer are associated with clinical resistance to EGFR-targeted monoclonal antibodies. *Cancer Res* 2009;69:1851-7.
 80. Frattini M, Saletti P, Romagnani E, et al. PTEN loss of expression predicts cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2007;97:1139-45.
 81. Jhaver M, Goel S, Wilson AJ, et al. PIK3CA mutation/PTEN expression status predicts response of colon cancer cells to the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab. *Cancer Res* 2008;68:1953-61.
 82. Razis E, Briasoulis E, Vrettou E, et al. Potential value of PTEN in predicting cetuximab response in colorectal cancer: an exploratory study. *BMC Cancer* 2008;8:234.
 83. Perrone F, Lampis A, Orsenigo M, et al. PI3KCA/PTEN deregulation contributes to impaired responses to cetuximab in metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2009;20:84-90.
 84. Prenen H, De Schutter J, Jacobs B, et al. PIK3CA mutations are not a major determinant of resistance to the epidermal growth factor receptor inhibitor cetuximab in metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:3184-8.
 85. Laurent-Puig P, Lievre A, Blons H. Mutations and response to epidermal growth factor receptor inhibitors. *Clin Cancer Res* 2009;15:1133-9.
 86. Shirota Y, Stoecklacher J, Brabender J, et al. ERCC1 and thymidylate synthase mRNA levels predict survival for colorectal cancer patients receiving combination oxaliplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19:4298-304.
 87. Kim SH, Kwon HC, Oh SY, et al. Prognostic value of ERCC1, thymidylate synthase, and glutathione S-transferase pi for 5-FU/oxaliplatin chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2009;32:38-43.
 88. Liang J, Jiang T, Yao RY, et al. The combination of ERCC1 and XRCC1 gene polymorphisms better predicts clinical outcome to oxaliplatin-based chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66: 493-500.
 89. Ruzzo A, Graziano F, Loupakis F, et al. Pharmacogenetic profiling in patients with advanced colorectal cancer treated with first-line FOLFOX-4 chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25:1247-54.
 90. Viguier J, Boige V, Miquel C, et al. ERCC1 codon 118 polymorphism is a predictive factor for the tumor response to oxaliplatin/5-fluorouracil combination chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:6212-7.

91. Stoehlmacher J, Park DJ, Zhang W, et al. A multivariate analysis of genomic polymorphisms: prediction of clinical outcome to 5-FU/oxaliplatin combination chemotherapy in refractory colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004;91:344-54.
92. Park DJ, Zhang W, Stoehlmacher J, et al. ERCC1 gene polymorphism as a predictor for clinical outcome in advanced colorectal cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Clin Adv Hematol Oncol* 2003;1:162-6.
93. Salonga D, Danenberg KD, Johnson M, et al. Colorectal tumors responding to 5-fluorouracil have low gene expression levels of dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidylate synthase, and thymidine phosphorylase. *Clin Cancer Res* 2000;6:1322-7.
94. Soong R, Shah N, Salto-Tellez M, et al. Prognostic significance of thymidylate synthase, dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidine phosphorylase protein expression in colorectal cancer patients treated with or without 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2008;19:915-9.
95. Findlay MP, Cunningham D, Morgan G, et al. Lack of correlation between thymidylate synthase levels in primary colorectal tumours and subsequent response to chemotherapy. *Br J Cancer* 1997;75:903-9.
96. Ciaparrone M, Quirino M, Schinzari G, et al. Predictive role of thymidylate synthase, dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidine phosphorylase expression in colorectal cancer patients receiving adjuvant 5-fluorouracil. *Oncology* 2006;70:366-77.
97. Qiu LX, Tang QY, Bai JL, et al. Predictive value of thymidylate synthase expression in advanced colorectal cancer patients receiving fluoropyrimidine-based chemotherapy: evidence from 24 studies. *Int J Cancer* 2008;123:2384-9.
98. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5313-27.
99. Martinez-Balibrea E, Abad A, Martinez-Cardus A, et al. UGT1A and TYMS genetic variants predict toxicity and response of colorectal cancer patients treated with first-line irinotecan and fluorouracil combination therapy. *Br J Cancer* 2010;103:581-9.
100. Schmoll HJ. Dihydropyrimidine dehydrogenase inhibition as a strategy for the oral administration of 5-fluorouracil: utility in the treatment of advanced colorectal cancer. *Anticancer Drugs* 2003;14:695-702.
101. van Kuilenburg AB. Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil. *Eur J Cancer* 2004;40:939-50.
102. Koopman M, Venderbosch S, van Tinteren H, et al. Predictive and prognostic markers for the outcome of chemotherapy in advanced colorectal cancer, a retrospective analysis of the phase III randomised CAIRO study. *Eur J Cancer* 2009;45:1999-2006.
103. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005;23:609-18.
104. Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ, et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2001;344:1196-206.
105. Innocenti F, Ratain MJ. Pharmacogenetics of irinotecan: clinical perspectives on the utility of genotyping. *Pharmacogenomics* 2006;7:1211-21.
106. Carlini LE, Meropol NJ, Bever J, et al. UGT1A7 and UGT1A9 polymorphisms predict response and toxicity in colorectal cancer patients treated with capecitabine/irinotecan. *Clin Cancer Res* 2005;11:1226-36.
107. Toffoli G, Cecchin E, Corona G, et al. The role of UGT1A1*28 polymorphism in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3061-8.
108. Cecchin E, Innocenti F, D'Andrea M, et al. Predictive role of the UGT1A1, UGT1A7, and UGT1A9 genetic variants and their haplotypes on the outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan. *J Clin Oncol* 2009;27:2457-65.
109. Marcuello E, Altes A, Menoyo A, et al. UGT1A1 gene variations and irinotecan treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2004;91:678-82.
110. Liu CY, Chen PM, Chiou TJ, et al. UGT1A1*28 polymorphism predicts irinotecan-induced severe toxicities without affecting treatment outcome and survival in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 2008;112:1932-40.
111. Schulz C, Heinemann V, Schalhorn A, et al. UGT1A1 gene polymorphism: impact on toxicity and efficacy of irinotecan-based regimens in metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2009;15:5058-66.
112. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349:247-57.
113. 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.
114. Vilar E, Gruber SB. Microsatellite instability in colorectal cancer—the stable evidence. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:153-62.
115. Vilar E, Scaltriti M, Balmana J, et al. Microsatellite instability due to hMLH1 deficiency is associated with increased cytotoxicity to irinotecan in human colorectal cancer cell lines. *Br J Cancer* 2008;99:1607-12.
116. Bertagnolli MM, Niedzwiecki D, Compton CC, et al. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803. *J Clin Oncol* 2009;27:1814-21.
117. Bertucci F, Salas S, Eysteries S, et al. Gene expression profiling of colon cancer by DNA microarrays and correlation with histoclinical parameters. *Oncogene* 2004;23:1377-91.
118. Wang Y, Jatkoa T, Zhang Y, et al. Gene expression profiles and molecular markers to predict recurrence of Dukes' B colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1564-71.
119. Barrier A, Boelle PY, Roser F, et al. Stage II colon cancer prognosis prediction by tumor gene expression profiling. *J Clin Oncol* 2006;24:4685-91.
120. Eschrich S, Yang I, Bloom G, et al. Molecular staging for survival prediction of colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:3526-35.
121. Arango D, Laiho P, Kokko A, et al. Gene-expression profiling predicts recurrence in Dukes' C colorectal cancer. *Gastroenterology* 2005;129:874-84.
122. O'Connell MJ, Lavery I, Yothers G, et al. Relationship between tumor gene expression and recurrence in four independent studies of patients with stage II/III colon cancer treated with surgery alone or surgery plus adjuvant fluorouracil plus leucovorin. *J Clin Oncol* 2010;28:3937-44.
123. Salazar R, Roepman P, Capella G, et al. Gene expression signature to improve prognosis prediction of stage II and III colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:17-24.
124. 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.
125. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-44.
126. Ince WL, Jubb AM, Holden SN, et al. Association of k-ras, b-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:981-9.
127. Jubb AM, Hurwitz HI, Bai W, et al. Impact of vascular endothelial growth factor-A expression, thrombospondin-2 expression, and microvessel density on the treatment effect of bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:217-27.
128. Willett CG, Duda DG, di Tomaso E, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: a multidisciplinary phase II study. *J Clin Oncol* 2009;27:3020-6.

129. Morgan B, Thomas AL, Dreys J, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a biomarker for the pharmacological response of PTK787/ZK 222584, an inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, in patients with advanced colorectal cancer and liver metastases: results from two phase I studies. *J Clin Oncol* 2003;21:3955-64.
130. Hurwitz H, Douglas PS, Middleton JP, et al. Analysis of early hypertension and clinical outcome with bevacizumab. *J Clin Oncol* 2010;28:15s (abstract 3039).
131. Cohen SJ, Punt CJ, Iannotti N, et al. Relationship of circulating tumor cells to tumor response, progression-free survival, and overall survival in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3213-21.
132. Rahbari NN, Aigner M, Thorlund K, et al. Meta-analysis shows that detection of circulating tumor cells indicates poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010;138:1714-26.
133. Tol J, Koopman M, Miller MC, et al. Circulating tumour cells early predict progression-free and overall survival in advanced colorectal cancer patients treated with chemotherapy and targeted agents. *Ann Oncol* 2010; 21:1006-12.

Cáncer epitelial de ovario: tratamiento médico de los estadios I y II*

P. KHOSRAVI SHAHI, R. MÁRQUEZ, A. GONZÁLEZ MARTÍN

Servicio de Oncología Médica. Centro Oncológico M.D. Anderson International España. Madrid

RESUMEN

El cáncer epitelial de ovario constituye la causa principal de muerte por cáncer ginecológico en los Estados Unidos y Europa. La mediana de edad al diagnóstico es de 63 años, y sólo el 20-30% de los casos se presenta como estadios localizados (estadios I y II). El tratamiento de elección consiste en una correcta estadificación quirúrgica, y posterior administración de quimioterapia adyuvante en los casos de alto riesgo. Existe un subgrupo de bajo riesgo (estadio IA-IB, grado 1), con excelente pronóstico, que no se beneficia de la administración de quimioterapia. Sin embargo, las pacientes con estadios II, IC, grado 3, o variante de células claras constituyen un subgrupo de alto riesgo, que tras la cirugía se benefician de la administración de quimioterapia adyuvante con esquema carboplatino-paclitaxel por 3-6 ciclos. La quimioterapia adyuvante frente a la observación, según varios ensayos clínicos aleatorizados y meta-análisis, se asocia a un incremento significativo en términos de supervivencia libre de recurrencia y global en los casos de alto riesgo, especialmente si la estadificación quirúrgica no fue óptima.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de ovario. Carboplatino. Paclitaxel. Estadios localizados. Revisión.

INTRODUCCIÓN

El cáncer epitelial de ovario constituye la causa principal de muerte por cáncer ginecológico en los Estados Unidos y Europa (1). Su incidencia incrementa con la edad y es más prevalente en la octava década de la vida.

ABSTRACT

Epithelial ovarian cancer is the leading cause of death from gynecologic cancer in the United States and Europe. The median age at the time of diagnosis is 63 years, and only 20-30% of patients present with early stages of disease (stages I and II). The treatment of choice is optimal surgical staging, with subsequent administration of adjuvant chemotherapy in high-risk cases. There is a subgroup of patients with low risk (stage IA-IB, grade 1), with an excellent prognosis, who does not benefit from chemotherapy. However, patients with stage II, IC, grade 3 or clear cells constitute a high-risk subgroup, who benefit from adjuvant chemotherapy with carboplatin-paclitaxel regimen for 3-6 cycles. Adjuvant chemotherapy versus observation, according to several clinical trials and meta-analysis, is associated with a significant increase in terms of recurrence-free and overall survival in high-risk tumors, especially if surgical staging was not optimal.

KEY WORDS: *Ovarian cancer. Carboplatin. Paclitaxel. Early stages. Review.*

Globalmente la incidencia es de 57 casos/100.000 mujeres al año, y la mediana de edad al diagnóstico es de 63 años.

El cáncer epitelial de ovario representa el 80% de las neoplasias malignas de ovario (2), e incluye diferentes subtipos histológicos: cistoadenocarcinoma seroso papilar, endometroide, mucinoso, de células claras, de células transicionales e indiferenciado. El adenocarcinoma seroso papilar es la variante histológica más frecuente, y el de células claras constituye la variante más quimiorresistente y de peor pronóstico (3).

*Este artículo que debería haber aparecido en el vol. 24, n.º 6 se publica de forma extraordinaria en este número.

La supervivencia global del cáncer epitelial de ovario es inferior al 50% debido a que sólo el 20-30% de los casos se presenta como estadios localizados (estadios I y II) (4) en los que las probabilidades de curación son mayores. Este hecho se debe a dos factores: la ausencia de un método de cribado poblacional óptimo, y la falta de especificidad de los síntomas en fases precoces de la enfermedad que suelen motivar un retraso diagnóstico (5-7). Hasta la fecha, no existe evidencia de que el cribado poblacional con marcador CA 125 y ecografía transvaginal incremente la supervivencia de pacientes que se someten a *screening*, por lo que no se recomienda su uso indiscriminado en la población general (8).

La mayoría de los casos de cáncer epitelial de ovario son esporádicos, pero aproximadamente un 5% de los casos tienen un carácter genético-hereditario, debido sobre todo a mutaciones en líneas germinales de los genes BRCA 1 y 2 (síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario), y en mucha menor cuantía en el contexto del cáncer colorrectal hereditario no polipósico (síndrome de Lynch tipo II) (9-11). En las pacientes de alto riesgo con mutaciones germinales de BRCA 1 y 2 la salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica reduce el riesgo de padecer cáncer epitelial de ovario y de trompa de Fallopio (12,13). Sin embargo, estas pacientes continúan teniendo un riesgo mayor de carcinomatosis peritoneal primaria en comparación con la población general, a pesar de la cirugía ginecológica profiláctica (14,15).

El abordaje terapéutico estándar del cáncer de ovario en etapas iniciales incluye una cirugía de estadificación completa que requiere la extirpación completa de la enfermedad seguida de una valoración de tratamiento adyuvante con quimioterapia en función de los factores pronóstico. Aunque la mayoría de las pacientes precisaran de quimioterapia adyuvante con intención de erradicar la enfermedad microscópica residual tras la cirugía, existe un subgrupo de pacientes con enfermedad localizada de excelente pronóstico cuya supervivencia global (SG) a los 5 años es superior al 90-95%, en las que la administración de quimioterapia adyuvante no se considera necesaria.

FACTORES PRONÓSTICOS

El principal factor pronóstico del cáncer epitelial de ovario es el estadio según la clasificación de la FIGO (Federation International of Gynecology and Obstetrics) (Tabla I). La supervivencia global (SG) a los 5 años de las pacientes con cáncer epitelial de ovario localizado (estadios I y II) en su conjunto es del entorno al 80%, en comparación con los estadios avanzados (estadios III y IV) donde la SG a los 5 años es de tan sólo 10-30% (16). Específicamente, la SG a los 5 años es superior al 80-90% en los estadios IA y IB, y entorno al 70-80% en los estadios IC (17). Por su parte, las pacientes con estadio II tienen un riesgo de recidiva próximo al 40-50%, y por tanto son candidatas a recibir quimioterapia adyuvante tras la cirugía en ausencia de contraindicación mayor para la misma (18). Para muchos autores, con los que compartimos este criterio, las pacientes con estadios II no se deberían considerar dentro de los estadios

TABLA I

CLASIFICACIÓN DE INTERNATIONAL FEDERATION OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS (FIGO) DE CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO ESTADIO LOCALIZADO

Estadio I: Tumor confinado a los ovarios (uni- o bilateral)

- IA: Tumor confinado a un ovario, con cápsula íntegra, sin tumor en la superficie ovárica, y ausencia de células malignas en líquido peritoneal o ascitis
- IB: Tumor confinado a los dos ovarios, con cápsula íntegra, sin tumor en la superficie ovárica, y ausencia de células malignas en líquido peritoneal o ascitis
- IC: Tumor confinado a uno o los dos ovarios, con cápsula rota (incluyendo la ruptura quirúrgica), tumor en la superficie ovárica o presencia de células malignas en líquido peritoneal o ascitis

Estadio II: Tumor con afectación de uno o los dos ovarios y extensión pélvica

- IIA: Extensión y/o implantes en trompas o útero, pero sin células malignas en líquido peritoneal o ascitis
- IIB: Extensión y/o implantes en otros tejidos pélvicos, pero sin células malignas en líquido peritoneal o ascitis
- IIC: Extensión y/o implantes pélvicos, con presencia de células malignas en líquido peritoneal o ascitis

localizados debido a la alta tasa de recaída y la necesidad ineludible de quimioterapia adyuvante. Específicamente, los estadios localizados deberían hacer referencia a las pacientes con tumor confinado al ovario sin extensión macroscópica pélvica ni peritoneal.

Como se ha mencionado con anterioridad existe una subpoblación de pacientes con cáncer epitelial de ovario localizado de bajo riesgo que presentan un excelente pronóstico tras la cirugía, de forma que en esta subpoblación de pacientes la administración de quimioterapia no sería necesaria. Múltiples estudios han intentado identificar aquellos factores pronósticos que nos permitan diferenciar las pacientes con estadio I de bajo riesgo, de las pacientes con alto riesgo de recidiva en las que pueda existir beneficio de un tratamiento complementario con quimioterapia.

El grado histológico ha sido el factor pronóstico más importante para los estadios I en la mayoría de los estudios. Vergote y cols. (19) publicaron el estudio más amplio hasta la fecha que incluyó 1.545 pacientes con cáncer epitelial de ovario estadio I. El análisis multivariante de los factores pronósticos evidenció que la supervivencia global (SG) a 5 años disminuía con el grado histológico. En este estudio la SG a los 5 años para los tumores con grado 1 era superior al 90% en comparación con el 60% para los tumores grado 3. Otros factores pronósticos adversos descritos en el citado trabajo fueron: la estadificación FIGO y la ruptura capsular. Sin embargo, otros factores como la edad o el subtipo histológico que habían sido descritos en otros estudios no alcanzaron la significación pronóstica en esta serie.

En base a estos factores pronósticos las pacientes con cáncer epitelial de ovario estadio I pueden clasificarse en dos grupos:

1. *Pacientes de bajo riesgo*: en este grupo se incluye las pacientes con tumores epiteliales de ovario con esta-

dios IA y IB de grado 1. Para este grupo la SG a 5 años tras la cirugía, sin tratamiento adyuvante, supera el 90% y por tanto estas pacientes no se beneficiarían de la administración de quimioterapia complementaria.

2. *Pacientes de alto riesgo*: este grupo incluye los tumores con estadio IC y/o de grado 2-3 y/o la variante de células claras. Para estas pacientes la tasa de mortalidad a los 5 años puede alcanzar el 40%, y en ellas podría existir un beneficio de la administración de quimioterapia adyuvante.

TRATAMIENTO MÉDICO DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO LOCALIZADO

¿EXISTE ALGÚN BENEFICIO DE LA TERAPIA ADYUVANTE BASADA EN SALES DE PLATINO?

En las últimas décadas se han llevado a cabo múltiples estudios (Tabla II) en los que se ha evaluado la eficacia de la quimioterapia basada en sales de platino tras la cirugía en pacientes con cáncer epitelial de ovario localizado (estadios I y II) (20-22).

Dos estudios italianos llevados a cabo por el Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica (GICGO) demostraron que la administración de cisplatino en monoterapia tras la cirugía se asociaba a un incremento significativo en la supervivencia libre de recidiva (SLR) en las pacientes con estadio I de alto riesgo. Sin embargo, en ninguno de estos dos estudios

se pudo demostrar un impacto significativo en supervivencia global (SG) (23). La ausencia de una mejoría significativa en términos de SG con la administración de quimioterapia adyuvante en estos dos estudios pudo deberse a un tamaño muestral insuficiente ($n = 271$), y/o a una dosis subóptima de cisplatino (50 mg/m^2 endovenoso cada 28 días).

El papel de la poliquimioterapia adyuvante basada en platino en pacientes con cáncer epitelial de ovario localizado de alto riesgo fue evaluado en el ensayo clínico GOG-95 del Gynecology Oncology Group. En este estudio fase III se incluyeron un total de 251 pacientes con estadios FIGO IA-IB grado 3, IC o II sin enfermedad residual macroscópica tras la cirugía radical; y fueron aleatorizadas a recibir fosfato crómico radioactivo intraperitoneal (32P) o la combinación de cisplatino-ciclofosfamida (CP). Un total de 229 pacientes fueron incluidos en el análisis final (110 pacientes con 32P y 119 con CP). La incidencia acumulativa de recurrencia a los 10 años fue del 35% para las pacientes tratadas con 32P, en comparación con el 28% para las tratadas con CP ($p = 0,15$). También, hubo una disminución no significativa en el riesgo de muerte del 17% a favor de CP. En el análisis combinado de las dos ramas, la incidencia acumulativa de recurrencia a los 10 años para las pacientes con estadio I fue del 27% en comparación con el 44% para las pacientes con estadio II ($p = 0,01$). La administración intraperitoneal de 32P se asoció a un perfil de toxicidad menos aceptable, con una distribución inadecuada en el 7%, y perforación intestinal en el

TABLA II

ESTUDIOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO LOCALIZADO (ESTADIOS I Y II)

Estudio	n	Estadio	Régimen de tratamiento	Supervivencia a 5 años
GICOG-I	83	IA-IB, grados 2-3	Cisplatino $50 \text{ mg/m}^2 \times 6$ Observación	SLR: 83%; SG: 88% SLR: 65%; SG: 82%
GICOG-II	152	IC	Cisplatino $50 \text{ mg/m}^2 \times 6$ ^{32}P intraperitoneal	SLR: 85%; SG: 81% SLR: 65%; SG: 79%
GOG-95	204	IA-IB grado 3, IC, II	Cisplatino-ciclofosfamida $\times 3$ ^{32}P intraperitoneal	SLR: 78%; SG: 83% SLR: 66%; SG: 76%
NOCOVA	162	I grado 1 (aneuploide) I grado 2-3 (células claras)	Carboplatino ABC 7×6 Observación	SLR: 70%; SG: 86% SLR: 71%; SG: 85%
ACTION	448	IA-IB grado 2-3 IC IIA	Cisplatino o carboplatino Observación	HR de recidiva: 0,62 HR de muerte: 0,69
ICON-1	477	I	Cisplatino o carboplatino Observación	SLR: 73%; SG: 79% SLR: 62%; SG: 70%
ICON-ACTION	925	I IA	Cisplatino o carboplatino Observación	SLR: 76%; SG: 82% SLR: 65%; SG: 74%

SLR: supervivencia libre de recaída; SG: supervivencia global; HR: hazard ratio.

3% de las pacientes. De esta forma, a pesar de que no se demostraron diferencias significativas en término de supervivencia global, los autores del estudio recomendaban la administración de CP como tratamiento adyuvante en las pacientes con estadios localizados de alto riesgo.

Finalmente, el valor real del tratamiento adyuvante basado en platino tras la cirugía en pacientes con cáncer epitelial de ovario localizado de alto riesgo fue demostrado gracias al análisis conjunto de dos ensayos clínicos europeos fase III aleatorizados (ACTION e ICON-1) publicado por Trimbs y cols. en el año 2003 (24).

El estudio ACTION (Adjuvant Clinical Trial In Ovarian Neoplasm) desarrollado por el Grupo Cooperativo de Cáncer Ginecológico (GCCG) de la EORTC incluyó pacientes en estadio IA-IB grados 2-3 y estadios IC y IIA de todos los grados a las que se randomizó a observación o un tratamiento con quimioterapia que incluyera una dosis adecuada de platino (cisplatino 75 mg/m² o carboplatino 350 mg/m²). Este estudio se cerró a principios de 2000 tras haber reclutado 448 pacientes durante un periodo de 10 años. El otro estudio europeo fue el ensayo ICON-1 (International Collaborative Ovarian Neoplasm). Desarrollado por el Medical Research Council de Gran Bretaña, el Instituto Mario Negri en Italia y el Instituto Suizo para la Investigación en Cáncer incluyó 477 pacientes con estadio inicial a las que se randomizó a observación o quimioterapia basada en platino recomendándose 6 ciclos de cisplatino (mínimo 70 mg/m² en monoterapia o 50 mg/m² en combinación) o carboplatino (mínimo AUC 5 en monoterapia o AUC de 4 en combinación). El análisis conjunto de los datos de ambos estudios demostró un beneficio absoluto de supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 11% (hazard ratio = 0,64; IC95%: 0,50-0,82; p = 0,001) y de supervivencia global del 7% (hazard ratio = 0,67; IC95%: 0,50-0,90; p = 0,008), resultando ambos estadísticamente significativos. Sin embargo, el hecho de que las pacientes sometidas a una adecuada cirugía de estadificación (un tercio del total) en el estudio ACTION no se beneficiaran de tratamiento quimioterápico complementario, ha generado dudas sobre el beneficio de la adyuvancia en este grupo de pacientes. Desafortunadamente, el número de pacientes no fue suficiente para obtener diferencias significativas, y el impacto de la cirugía de estadificación sobre el beneficio de la quimioterapia continúa sin conocerse.

METAANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS

En los últimos años se han publicado dos meta-análisis sobre el papel de la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer epitelial de ovario localizado.

En el primer meta-análisis llevado a cabo por Elit y cols. (25) sólo se incluyeron los estudios aleatorizados de cáncer de ovario estadio I, publicados entre 1995 y 2004, que evaluaban el papel de los tratamientos adyuvantes (quimioterapia y radioterapia). Siete ensayos clínicos aleatorizados habían evaluado la eficacia de la quimioterapia adyuvante en comparación con la observación en pacien-

tes con cáncer de ovario estadio I tratadas con cirugía. Dos estudios fueron excluidos del análisis final, y a la mayoría de las pacientes incluidas en el análisis no se les había practicado linfadenectomía como parte de su estadificación quirúrgica. Se realizó un metaanálisis de los cinco estudios restantes. El análisis conjunto demostró un incremento significativo tanto de la supervivencia libre de recidiva (SLR) como de la supervivencia global (SG) a favor de la administración de la quimioterapia adyuvante. El hazard ratio para la recidiva y la muerte fueron del 0,70 (IC95%: 0,58-0,86; p = 0,0004), y del 0,74 (IC95%: 0,58-0,94; p = 0,01), respectivamente; lo que implicaba una reducción significativa del riesgo de recidiva del 30%, y de muerte del 26% a favor de la quimioterapia adyuvante. Además, en este estudio la quimioterapia adyuvante basada en platino se asoció a un incremento significativo en SG a los 5 años del 8% (hazard ratio de 0,67; IC95%: 0,50-0,90; p = 0,008). Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con una estadificación quirúrgica adecuada, que tan sólo representaba el 10% de las pacientes con estadio I, el papel de la quimioterapia adyuvante resultó más controvertido. Como se ha mencionado previamente, el análisis de subgrupos del ensayo ACTION sugería que las pacientes con cáncer epitelial de ovario estadio I con cirugía óptima no se beneficiaban de quimioterapia adyuvante. Sin embargo, este análisis no tenía suficiente poder estadístico, y por ello no permite extraer conclusiones definitivas.

El segundo metaanálisis de quimioterapia adyuvante para cáncer epitelial de ovario localizado ha sido publicado por Winter-Roach y cols. (26) en 2009. El meta-análisis de tres ensayos clínicos con datos adecuados, que incluían 1.008 pacientes, demostró que la administración de quimioterapia adyuvante con esquemas basados en platino se asociaba a un incremento significativo en términos de SG (hazard ratio = 0,71; IC95%: 0,53-0,93). Además, el meta-análisis de cuatro estudios, con 1.170 pacientes, demostró que la quimioterapia adyuvante se asociaba también a un incremento de la SLR (hazard ratio = 0,67; IC95%: 0,53-0,84). El análisis de subgrupos sugería que las pacientes sometidas a una cirugía de estadificación óptima no obtenían ningún beneficio con la administración de la quimioterapia (hazard ratio para muerte de 1,22; IC95% 0,63-2,37), en contraposición con las pacientes con cirugía subóptima (hazard ratio de 0,63; IC95%: 0,46-0,85).

COMBINACIÓN DE PACLITAXEL Y CARBOPLATINO

El papel de la combinación de paclitaxel y carboplatino fue evaluado por el Gynecologic Oncology Group en el ensayo clínico GOG-157, cuyos resultados ya han sido publicados. Se trataba de un ensayo clínico fase III aleatorizado que evaluó la administración de 3 ciclos de paclitaxel (175 mg/m² en infusión de 3 horas) en combinación con carboplatino (área bajo la curva de 7,5) cada 21 días en comparación con 6 ciclos del mismo esquema en pacientes con cáncer epitelial de ovario localizado de alto riesgo definido por los siguientes factores: IA-IB grado 3, células claras, IC, y estadio II sin enfer-

medad tumoral residual (27). De las 457 pacientes incluidas en el estudio, 427 (93%) fueron evaluables, 213 pacientes en la rama de 3 ciclos, y 214 en la rama de 6 ciclos. La mediana de edad de las pacientes del estudio era de 55 años, y el 69% de las pacientes (n = 293) tenían estadio I. La proporción de pacientes que completaron el tratamiento fue del 96% en la rama de 3 ciclos, y del 83% en la rama de 6 ciclos.

La mediana de seguimiento para las pacientes vivas del estudio fue de 6,8 años, y la incidencia acumulativa de recurrencia a los 5 años fue del 25,4% en el brazo de 3 ciclos en comparación con el 20,1% en el brazo de 6 ciclos. En el análisis ajustado según el estadio FIGO inicial y el grado tumoral, la administración de 6 ciclos de quimioterapia adyuvante en comparación con 3 ciclos se asoció a una reducción no significativa del riesgo relativo de recidiva tumoral del 24% (hazard ratio = 0,76; IC95%: 0,51-1,13; p = 0,18). En este estudio no hubo diferencias significativas en términos de SG entre las dos ramas del estudio. La probabilidad de SG a los 5 años fue del 81% en el brazo de 3 ciclos en comparación con el 83% en el brazo de 6 ciclos, con un hazard ratio para la muerte del 1,02 (IC95%: 0,66-1,57; p = 0,94).

Tras el ajuste por el grado histológico, el hazard ratio para la recidiva fue del 0,77 para las pacientes con estadio I, y del 0,75 para las pacientes con estadio II a favor de la administración de 6 ciclos. Globalmente, la incidencia acumulativa de recurrencia a los 5 años fue del 18 y 33% respectivamente para las pacientes con estadios I y II, y la probabilidad de supervivencia a los 5 años fue del 84% para el estadio I y del 73% para el estadio II.

Es interesante destacar que en este estudio el 29% de las pacientes del estudio (n = 126) tenían una estadificación quirúrgica incompleta o con documentación inadecuada (58 en el brazo de 3 ciclos y 68 en el brazo de 6 ciclos). La incidencia de recurrencia a los 5 años fue mayor en este subgrupo de pacientes en comparación con el subgrupo con estadificación completa (26 vs. 22%), aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística. El hazard ratio para la recurrencia en el subgrupo con estadificación quirúrgica inadecuada fue del 0,66 a favor del brazo de 6 ciclos, mientras que en el subgrupo con estadificación quirúrgica completa fue del 0,79. Además, como era de esperar la toxicidad en el brazo de 6 ciclos de quimioterapia fue significativamente mayor (neuropatía grado 3-4: 11 vs. 2%, anemia grado > 2: 48 vs. 32%, y neutropenia grado 4: 66 vs. 33%; p < 0,01). En base a estos resultados los autores del estudio concluyeron que la administración de 3 ciclos de carboplatino-paclitaxel era suficiente para las pacientes con cáncer epitelial de ovario localizado de alto riesgo tras una cirugía adecuada. Sin embargo, esta conclusión no debe considerarse definitiva, ya que el estudio estaba planificado para detectar una reducción del 50% en el riesgo de recurrencia, y el tamaño muestral final alcanzado en el estudio era insuficiente para conseguir dicho objetivo.

La reproducibilidad de este esquema y de estos datos fue demostrada en una serie prospectiva de pacientes

del Grupo GEICO (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario) presentada por Ojeda et al. en la ESMO de 2008 (28). En este registro que se inició en 1998, se incluyeron pacientes con cáncer epitelial de ovario con estadio I y II que habían sido sometidas a un proceso de estadificación quirúrgica. Aquellas pacientes consideradas de alto riesgo definido por grado 3, estadio IC, células claras o estadio II recibieron 4 ciclos de tratamiento adyuvante con paclitaxel y carboplatino. Se presentaron los datos de 475 pacientes de las que el 86% (410) eran estadios I. El 28% de las pacientes habían sido sometidas a un proceso de estadificación quirúrgica óptima, en línea con la mayoría de estudios publicados en Europa incluyendo el ensayo ACTION-1 cuya tasa de estadificación óptima era del 33%.

Más del 90% de las pacientes que cumplían el criterio de alto riesgo recibieron quimioterapia. Además un 67% de las pacientes con grado 2 recibieron quimioterapia, lo que indica la tendencia de los clínicos ante una situación de incertidumbre como la que genera el grado intermedio a la hora de indicar quimioterapia en el estadio I no células claras.

La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global a 8 años fueron respectivamente del 90,5 y del 92%. Merece la pena destacar que estos datos se comparan muy favorablemente con los datos del estudio GOG-157 y demuestran la reproducibilidad de este abordaje terapéutico. Este hecho resulta reforzado porque una comparación de los factores pronóstico del ensayo GOG-157 con la serie del grupo GEICO no demostró diferencias destacables.

CONCLUSIONES

El tratamiento de elección de las pacientes con cáncer epitelial de ovario localizado (estadio I) consiste en una correcta estadificación quirúrgica con extirpación completa del tumor, y posterior administración de quimioterapia adyuvante en los casos de alto riesgo. Existe una subpoblación de pacientes con estadio I que presenta un excelente pronóstico tras una cirugía óptima, con una SG a los 5 años superior al 90%, y que por tanto no se beneficia de la administración de quimioterapia. Este subgrupo de bajo riesgo incluye los tumores con estadio IA y IB, de bajo grado (grado 1). Sin embargo, las pacientes con estadios II, IC, grado 3, o variante de células claras constituyen un subgrupo de alto riesgo que puede obtener un claro beneficio de la quimioterapia adyuvante. Actualmente disponemos de suficiente evidencia, procedente de varios ensayos clínicos aleatorizados y de meta-análisis, para aseverar que la quimioterapia adyuvante basada en sales de platino frente a la observación se asocia a un incremento significativo en términos de supervivencia libre de recaída y supervivencia global en las pacientes de alto riesgo, especialmente si la estadificación quirúrgica no fue óptima. Sobre la base del estudio GOG-157 y los datos de estudios en enfermedad avanzada, la recomendación más aceptada es la administración de carboplatino-paclitaxel por 3-6 ciclos en aquellos casos de alto riesgo.

Posiblemente hemos llegado al límite en la capacidad de segmentación de pacientes en función de factores clínicos y del beneficio de un tratamiento empírico basado en quimioterapia. Los próximos estudios en cáncer de ovario localizado deberían centrarse en aspectos moleculares que permitan ampliar la precisión de los factores clínicos a la hora de clasificar a las pacientes en el grupo de alto riesgo, y en estudios farmacogenómicos que nos permitan identificar que pacientes de alto riesgo realmente obtienen beneficio de la combinación de paclitaxel y carboplatino.

CORRESPONDENCIA:

A. González Martín
 Centro Oncológico M.D. Anderson International España
 C/ Arturo Soria, 270
 28033 Madrid
 e-mail: agonzalezm@seom.org

BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010.
- Chan JK, Cheung MK, Husain A, et al. Patterns and progress in ovarian cancer over 14 years. *Obstet Gynecol* 2006;108:521-8.
- Cannistra SA. Cancer of the Ovary. *N Engl J Med* 2004;351:2519-29.
- Fleming GF, Ronnett BM, Seidman J. Epithelial ovarian cancer. In: Barakat RR, Markman M, Randall ME, editors. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.p.763-836.
- Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007;109:221-7.
- Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, et al. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:70-6.
- Carter JR, Lau M, Fowler JM, et al. Blood flow characteristics of ovarian tumors: implications for ovarian cancer screening. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:901-7.
- Clarke-Pearson DL. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2009;361:170-7.
- King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003;302:643-6.
- Scully R, Ganesan S, Brown M, et al. Location of BRCA1 in human breast and ovarian cancer cells. *Science* 1996;272:123-6.
- Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med* 2003;138:560-70.
- Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002;346:1616-22.
- Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002;346:1609-15.
- Levine DA, Argenta PA, Yee CJ, et al. Fallopian tube and primary peritoneal carcinomas associated with BRCA mutations. *J Clin Oncol* 2003;21:4222-7.
- Bandera CA, Muto MG, Schorge JO, et al. BRCA1 gene mutations in women with papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Obstet Gynecol* 1998;92:596-600.
- McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:1-6.
- Ahmed FY, Wilshaw E, A'Hern RP, et al. Natural history and prognosis of untreated Stage I epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1996;14:2968-75.
- Gonzalez-Martin AJ. Medical treatment of epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004;4:1125-43.
- Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in Stage I invasive epithelial ovarian cancer. *Lancet* 2001;357:176-82.
- Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer: results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990;322:1021-7.
- Young RC, Brady MF, Nieberg RK, et al. Adjuvant treatment for early ovarian cancer: a randomized phase III trial of intraperitoneal 32P or intravenous cyclophosphamide and cisplatin - a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21:4350-5.
- International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial 1. Randomized trial of adjuvant chemotherapy in women with early stage ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:125-32.
- Bolis G, Colombo N, Pecorelli S, et al. Adjuvant treatment for early epithelial ovarian cancer: results of two randomised clinical trials comparing cisplatin to no further treatment or chronic phosphate (32P). G.I.C.O.G.: Gruppo Interregionale Collaborativo in Ginecologia Oncologica. *Ann Oncol* 1995;6: 887-93.
- Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant Chemotherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:105-12.
- Elit L, Chambers A, Fyles A, et al. Systematic review of adjuvant care for women with Stage I Ovarian Carcinoma. *Cancer* 2004;101:1926-35.
- Winter-Roach BA, Kitchener HC, Dickinson HO. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;Issue 3.Art.No: CD004706.
- Bell J, Brady MF, Young RC, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology* 2006; 102:432-9.
- Ruiz N, del Campo JM, Calvo E, et al. Early stages (I-IIa) epithelial ovarian cancer (EOC): preliminary data of the prospective register of the Spanish Group on Research of Ovarian Cancer (GEICO). *Annals of Oncology* 2008;19(Supl.8):viii211-viii216. doi:10.1093/annonc/mdn512

PRÓXIMO NÚMERO

CÁNCER COLORRECTAL (II)

VOL. 25, NÚM. 2, 2011

Tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal primario

A. Serrablo Requejo

El Grupo Español para el Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTGD)

E. Aranda Aguilar

¿Cuándo debemos tratar los estadios II del cáncer colorrectal?

P. García Alfonso

Tratamiento adyuvante del cáncer colorrectal en estadio III

M. Valladares Ayerbes

Tratamiento médico de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal

A. Abad

Tabla 1 - Reacciones adversas notificadas en los estudios de GIST con SUTENT

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Anemia	86 (19,5%)	24 (5,5%)	3 (0,7%)
	Muy frecuente	Neutropenia	81 (18,4%)	39 (8,9%)	5 (1,1%)
	Muy frecuente	Trombocitopenia	67 (15,2%)	19 (4,3%)	6 (1,4%)
	Frecuente	Leucopenia	26 (5,9%)	9 (2,0%)	1 (0,2%)
	Frecuente	Linfopenia	10 (2,3%)	3 (0,7%)	1 (0,2%)
Trastornos endocrinos	Muy frecuente	Hipotiroidismo	59 (13,4%)	5 (1,1%)	1 (0,2%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Disminución del apetito*	117 (26,6%)	8 (1,8%)	0 (0,0%)
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio	14 (3,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Alteración del gusto ^b	105 (23,9%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Cefalea	76 (17,3%)	5 (1,1%)	0 (0,0%)
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Parestesia	27 (6,1%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Mareo	18 (4,1%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Neuropatía periférica	11 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Hipostesia	11 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Hiperintensión	101 (23,0%)	43 (9,8%)	0 (0,0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Epistaxis	28 (6,4%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Frecuente	Disnea	16 (3,6%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Cromaturia	18 (4,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	187 (42,5%)	24 (5,5%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Náuseas	161 (36,6%)	15 (3,4%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Vómitos	98 (22,2%)	7 (1,6%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Estomatitis	90 (20,5%)	7 (1,6%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	80 (18,2%)	4 (0,9%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Dolor abdominal ^a /distensión	77 (17,5%)	15 (3,4%)	2 (0,5%)
	Muy frecuente	Flatulencia	46 (10,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Dolor bucal	44 (10,0%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Estreñimiento	37 (8,4%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Glosodinia	37 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Sequedad de boca	31 (7,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Enfermedad de reflujo gastro-esofágico	12 (2,7%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Úlceración bucal	11 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Molestias orales	11 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Piel amarilla/Decoloración de la piel	146 (33,2%)	0 (0,0%)
Muy frecuente		Síndrome de eritrodresia palmo-plantar	106 (24,1%)	27 (6,1%)	0 (0,0%)
Muy frecuente		Cambio de coloración del pelo	67 (15,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Muy frecuente		Erupción	64 (14,5%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)
Frecuente		Sequedad de piel	41 (9,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Frecuente		Alopecia	33 (7,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Frecuente		Dermatitis	29 (6,6%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Frecuente		Edema periorbital	20 (4,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Frecuente		Reacción cutánea	20 (4,5%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)
Frecuente		Eritema	18 (4,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Frecuente		Ecema	16 (3,6%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Frecuente		Purito	16 (3,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Frecuente		Hiperpigmentación de la piel	15 (3,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Frecuente		Exfoliación de la piel	12 (2,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Frecuente		Ampollas	10 (2,3%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Frecuente	Lesiones de la piel	10 (2,3%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Dolor en las extremidades	54 (12,3%)	5 (1,1%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Artralgia	39 (8,9%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Mialgia	29 (6,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Espasmos musculares	21 (4,8%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Dolor de espalda	11 (2,5%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Debilidad muscular	10 (2,3%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fatiga/astenia	287 (65,2%)	64 (14,5%)	5 (1,1%)
	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	70 (15,9%)	6 (1,4%)	1 (0,2%)
	Muy frecuente	Edema ^c	58 (13,4%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Pirexia	26 (5,9%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Aumento de la lipasa	35 (8,0%)	12 (2,7%)	7 (1,6%)
	Frecuente	Disminución del recuento de glóbulos blancos ^d	33 (7,5%)	15 (3,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Disminución de la fracción de eyección	27 (6,1%)	5 (1,2%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Disminución de la hemoglobina	27 (6,1%)	6 (1,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Recuento disminuido de plaquetas	25 (5,7%)	4 (0,9%)	1 (0,2%)
	Frecuente	Disminución del peso	23 (5,2%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Frecuente	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada	22 (5,0%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)
	Frecuente	Aumento de la amilasa	21 (4,8%)	8 (1,8%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Aumento de la aspartato aminotransferasa	18 (4,1%)	2 (0,5%)	1 (0,2%)
	Frecuente	Aumento de la alanina aminotransferasa	12 (2,7%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Cualquier acontecimiento adverso	414 (94,1%)	204 (46,4%)	53 (12,0%)

Se han combinado los siguientes términos: *Anorexia y disminución del apetito ^bDisgeusia, agueusia y alteración del gusto ^cDolor abdominal y dolor abdominal alto ^dEdema, edema periférico y edema de cara ^eDisminución del recuento de glóbulos blancos, disminución del recuento de neutrófilos y disminución del recuento de leucocitos

malato de sunitinib y el 6% de los pacientes que recibieron IFN- α experimentaron hipertensión relacionada con el tratamiento. Ésta fue grave en el 12% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron sunitinib y en el 6% de los pacientes con IFN- α . Se notificó hipertensión relacionada con el tratamiento en el 23% de los pacientes que recibieron sunitinib en un ensayo fase 3 en pNET, en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron placebo. Se observó hipertensión severa en el 10% de los pacientes con pNET en el brazo sunitinib y en el 3% de los pacientes en placebo. Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada. **Trastornos hematológicos.** Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos, de intensidad de grado 3 y 4 respectivamente, en el 10% y en el 1,7% de los pacientes del estudio fase 3 en GIST, en el 16% y en el 1,6% de los pacientes del estudio fase 3 en CCRM y en el 13% y 2,4% de pacientes en el ensayo fase 3 de pNET. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4 respectivamente, en el 3,7% y en el 0,4% de los pacientes del estudio fase 3 en GIST, en el 8,2% y en el 1,1% de los pacientes del estudio fase 3 en CCRM y en el 3,7% y 1,2% de los pacientes en el ensayo fase 3 de pNET. Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Ninguno de estos acontecimientos de los estudios fase 3 fue mortal, aunque a lo largo de la experiencia post-comercialización se han notificado raramente acontecimientos hematológicos mortales, incluyendo hemorragia asociada a trombocitopenia e infecciones neutropénicas. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib. **Trastornos cardíacos.** Durante el período post-comercialización se han notificado acontecimientos cardiovasculares, incluyendo fallo cardíaco, cardiomiopatía y trastornos miocárdicos, algunos de ellos fatales, como disminución. Estos datos sugieren que sunitinib incrementa el riesgo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) e insuficiencia cardiaca cardiomiopatía. En los pacientes tratados no se han identificado factores de riesgo adicionales específicos para cardiomiopatías inducidas por sunitinib aparte del efecto específico del medicamento. En los ensayos clínicos, se produjeron disminuciones en el LVEF de \geq 20% y por debajo del límite inferior normal en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST tratados con SUTENT, en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes con GIST tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la

NOMBRE DEL MEDICAMENTO. SUTENT 12,5mg; 25 mg ó 50 mg cápsulas duras. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.**

Cada cápsula contiene malato de sunitinib, equivalente a 12,5 mg; 25 mg ó 50 mg de sunitinib respectivamente. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección Lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula dura. SUTENT 12,5 mg: cápsulas de gelatina con tapa naranja y cuerpo naranja, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 12,5 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. SUTENT 25 mg: Cápsulas de gelatina con tapa color caramelo y cuerpo naranja, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 25 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. SUTENT 50 mg: Cápsulas de gelatina con tapa color caramelo y cuerpo color caramelo, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 50 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST).** SUTENT está indicado para el tratamiento de tumores malignos no resecables y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) en adultos después del fracaso al tratamiento con mesilato de imatinib debido a resistencia o intolerancia.

Carcinoma de células renales metastásico (CCRM). SUTENT está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico (CCRM) en adultos. **Tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET)*.** SUTENT está indicado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados, no resecables o metastásicos, con progresión de la enfermedad en adultos. La experiencia con SUTENT como tratamiento en primera línea es limitada. **Posología y forma de administración.** El tratamiento con sunitinib debe ser iniciado por un médico con experiencia en la administración de agentes anticancerosos. En el caso de GIST y CCRM, la dosis recomendada de SUTENT es de 50 mg por vía oral una vez al día, durante un período de 4 semanas consecutivas, seguido por un período de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para completar un ciclo de 6 semanas. En el caso de pNET, la dosis recomendada de SUTENT es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, sin período de descanso programado. Ajuste de dosis. **Seguridad y tolerabilidad.** En el caso de GIST y CCRM, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 75 mg ni estar por debajo de 25 mg. En el caso de pNET, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis máxima administrada en el estudio Fase 3 de pNET fue de 50 mg al día. Puede ser necesario interrumpir la administración según la seguridad y la tolerabilidad individual. **Inhibidores/inductores del CYP3A4.** La administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, debe evitarse (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de SUTENT en tramos de 12,5mg (hasta 87,5mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET) basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad. La administración concomitante de SUTENT con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, debe evitarse (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis de SUTENT hasta un mínimo de 37,5mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad. Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para administración concomitante que no tenga o con un potencial mínimo para inducir o inhibir el CYP3A4. **Poblaciones especiales: Población pediátrica:** No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de SUTENT en pacientes por debajo de 18 años de edad. No hay más datos disponibles. No hay un uso relevante de SUTENT en niños desde el nacimiento hasta una edad inferior a 6 años en la indicación de tumores malignos no resecables y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) después del fracaso al tratamiento con mesilato de imatinib debido a resistencia o intolerancia. No hay un uso relevante de SUTENT en población pediátrica en las indicaciones para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico y para el tratamiento de los tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados, no resecables o metastásicos, con progresión de la enfermedad. No se recomienda el uso de SUTENT en la población pediátrica. **Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años):** Aproximadamente un tercio de los pacientes en los estudios clínicos que recibieron sunitinib tenían 65 o más años de edad. No se observaron diferencias significativas ni en seguridad ni en eficacia entre los pacientes más jóvenes y los más mayores. **Insuficiencia hepática:** No es necesario realizar un ajuste de dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Clases A y B). Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C). **Insuficiencia renal:** No es necesario realizar ajuste de la dosis inicial cuando se administra SUTENT a pacientes con insuficiencia renal (leve-grave) o con enfermedad renal terminal en hemodiálisis. Los ajustes de dosis posteriores se deben realizar en función de la seguridad y tolerabilidad individual. **Forma de administración.** SUTENT se administra por vía oral. Puede tomarse con o sin alimentos. Si el paciente olvida tomar una dosis no se le debe administrar una dosis adicional. El paciente debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede reducir la concentración plasmática de sunitinib (ver Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede aumentar la concentración plasmática de sunitinib (ver Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Alteraciones de la piel y tejidos.** La decoloración de la piel, posiblemente debido al color del principio activo (amarillo) es una reacción adversa frecuente que ocurre en aproximadamente el 30% de los pacientes. Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel también puede ocurrir durante el tratamiento con sunitinib. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción ocasional en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Se notificó dolor/irritación bucal en aproximadamente el 14% de los pacientes. Los acontecimientos mencionados anteriormente no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento.

Hemorragia y hemorragia tumoral. Durante el período post-comercialización se han notificado acontecimientos hemorrágicos, algunos de ellos fatales, como hemorragia gastrointestinal, respiratoria, tumoral, del tracto urinario y cerebral. En ensayos clínicos, la hemorragia tumoral relacionada con el tratamiento ocurrió en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST. Estos acontecimientos pueden ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar. En 2 pacientes (-1,8%) que recibían SUTENT en un ensayo clínico fase 2 en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón (NSCLC) metastásico se produjo hemorragia pulmonar fatal. Ambos pacientes tenían histología celular escamosa. SUTENT no está aprobado para el uso en pacientes con NSCLC. En un ensayo de GIST en fase 3 se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 18% de los pacientes tratados con SUTENT, en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada y que recibían SUTENT, el 39% tuvo acontecimientos hemorrágicos en comparación con el 11% de los pacientes que recibieron interferón alfa. Once pacientes (3,1%) en tratamiento con sunitinib *versus* 1 (0,3%) paciente que recibió interferón alfa presentaron hemorragias de grado 3 o superiores relacionadas con el tratamiento. El 26% de los pacientes en tratamiento con sunitinib para el CCRM resistente a citoquinas, presentaron hemorragias. Se observaron acontecimientos hemorrágicos, excluyendo epistaxis, en el 19% de los pacientes que recibieron sunitinib en el estudio fase 3 de pNET en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron placebo. La valoración rutinaria de este acontecimiento debe incluir recuentos sanguíneos completos y un reconocimiento físico. La epistaxis fue la reacción adversa hemorrágica más frecuente, habiendo sido notificada en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron acontecimientos hemorrágicos. Alguno de estos acontecimientos de epistaxis fue grave, si bien muy raramente fatales. **Trastornos gastrointestinales.** Las reacciones adversas gastrointestinales que se notificaron más frecuentemente fueron náuseas, diarrea, estomatitis, dispepsia y vómitos (ver sección Reacciones Adversas). El tratamiento de soporte de las reacciones adversas gastrointestinales que requieren tratamiento puede incluir medicación con propiedades antieméticas o antiidiarreicas. Raramente se han producido complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces fatales, incluyendo perforación intestinal, en paciente con tumores intra-abdominales tratados con sunitinib. En el ensayo en fase 3 de GIST, el 0,5% de los pacientes que recibieron placebo presentaron hemorragia gastrointestinal fatal relacionada con el tratamiento. **Hipertensión.** Se notificó hipertensión relacionada con el tratamiento en aproximadamente el 16% de los pacientes con tumores sólidos. La dosis de sunitinib fue reducida o su administración se suspendió temporalmente en aproximadamente el 2,7% de los pacientes que experimentaron hipertensión. No se interrumpió el tratamiento con sunitinib de forma permanente en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de los pacientes con tumores sólidos se produjo hipertensión severa (>200 mmHg sistólico ó 110 mmHg diastólico). En el estudio de CCRM en pacientes que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada, el 30% de los pacientes que recibieron

tratamiento con sunitinib y el 6% de los pacientes que recibieron IFN- α experimentaron hipertensión relacionada con el tratamiento. Ésta fue grave en el 12% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron sunitinib y en el 6% de los pacientes con IFN- α . Se notificó hipertensión relacionada con el tratamiento en el 23% de los pacientes que recibieron sunitinib en un ensayo fase 3 en pNET, en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron placebo. Se observó hipertensión severa en el 10% de los pacientes con pNET en el brazo sunitinib y en el 3% de los pacientes en placebo. Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada. **Trastornos hematológicos.** Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos, de intensidad de grado 3 y 4 respectivamente, en el 10% y en el 1,7% de los pacientes del estudio fase 3 en GIST, en el 16% y en el 1,6% de los pacientes del estudio fase 3 en CCRM y en el 13% y 2,4% de pacientes en el ensayo fase 3 de pNET. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4 respectivamente, en el 3,7% y en el 0,4% de los pacientes del estudio fase 3 en GIST, en el 8,2% y en el 1,1% de los pacientes del estudio fase 3 en CCRM y en el 3,7% y 1,2% de los pacientes en el ensayo fase 3 de pNET. Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Ninguno de estos acontecimientos de los estudios fase 3 fue mortal, aunque a lo largo de la experiencia post-comercialización se han notificado raramente acontecimientos hematológicos mortales, incluyendo hemorragia asociada a trombocitopenia e infecciones neutropénicas. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib. **Trastornos cardíacos.** Durante el período post-comercialización se han notificado acontecimientos cardiovasculares, incluyendo fallo cardíaco, cardiomiopatía y trastornos miocárdicos, algunos de ellos fatales, como disminución. Estos datos sugieren que sunitinib incrementa el riesgo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) e insuficiencia cardiaca cardiomiopatía. En los pacientes tratados no se han identificado factores de riesgo adicionales específicos para cardiomiopatías inducidas por sunitinib aparte del efecto específico del medicamento. En los ensayos clínicos, se produjeron disminuciones en el LVEF de \geq 20% y por debajo del límite inferior normal en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST tratados con SUTENT, en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes con GIST tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la

tratamiento con sunitinib y el 6% de los pacientes que recibieron IFN- α experimentaron hipertensión relacionada con el tratamiento. Ésta fue grave en el 12% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron sunitinib y en el 6% de los pacientes con IFN- α . Se notificó hipertensión relacionada con el tratamiento en el 23% de los pacientes que recibieron sunitinib en un ensayo fase 3 en pNET, en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron placebo. Se observó hipertensión severa en el 10% de los pacientes con pNET en el brazo sunitinib y en el 3% de los pacientes en placebo. Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada. **Trastornos hematológicos.** Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos, de intensidad de grado 3 y 4 respectivamente, en el 10% y en el 1,7% de los pacientes del estudio fase 3 en GIST, en el 16% y en el 1,6% de los pacientes del estudio fase 3 en CCRM y en el 13% y 2,4% de pacientes en el ensayo fase 3 de pNET. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4 respectivamente, en el 3,7% y en el 0,4% de los pacientes del estudio fase 3 en GIST, en el 8,2% y en el 1,1% de los pacientes del estudio fase 3 en CCRM y en el 3,7% y 1,2% de los pacientes en el ensayo fase 3 de pNET. Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Ninguno de estos acontecimientos de los estudios fase 3 fue mortal, aunque a lo largo de la experiencia post-comercialización se han notificado raramente acontecimientos hematológicos mortales, incluyendo hemorragia asociada a trombocitopenia e infecciones neutropénicas. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib. **Trastornos cardíacos.** Durante el período post-comercialización se han notificado acontecimientos cardiovasculares, incluyendo fallo cardíaco, cardiomiopatía y trastornos miocárdicos, algunos de ellos fatales, como disminución. Estos datos sugieren que sunitinib incrementa el riesgo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) e insuficiencia cardiaca cardiomiopatía. En los pacientes tratados no se han identificado factores de riesgo adicionales específicos para cardiomiopatías inducidas por sunitinib aparte del efecto específico del medicamento. En los ensayos clínicos, se produjeron disminuciones en el LVEF de \geq 20% y por debajo del límite inferior normal en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST tratados con SUTENT, en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes con GIST tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la

tratamiento con sunitinib y el 6% de los pacientes que recibieron IFN- α experimentaron hipertensión relacionada con el tratamiento. Ésta fue grave en el 12% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron sunitinib y en el 6% de los pacientes con IFN- α . Se notificó hipertensión relacionada con el tratamiento en el 23% de los pacientes que recibieron sunitinib en un ensayo fase 3 en pNET, en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron placebo. Se observó hipertensión severa en el 10% de los pacientes con pNET en el brazo sunitinib y en el 3% de los pacientes en placebo. Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada. **Trastornos hematológicos.** Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos, de intensidad de grado 3 y 4 respectivamente, en el 10% y en el 1,7% de los pacientes del estudio fase 3 en GIST, en el 16% y en el 1,6% de los pacientes del estudio fase 3 en CCRM y en el 13% y 2,4% de pacientes en el ensayo fase 3 de pNET. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4 respectivamente, en el 3,7% y en el 0,4% de los pacientes del estudio fase 3 en GIST, en el 8,2% y en el 1,1% de los pacientes del estudio fase 3 en CCRM y en el 3,7% y 1,2% de los pacientes en el ensayo fase 3 de pNET. Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Ninguno de estos acontecimientos de los estudios fase 3 fue mortal, aunque a lo largo de la experiencia post-comercialización se han notificado raramente acontecimientos hematológicos mortales, incluyendo hemorragia asociada a trombocitopenia e infecciones neutropénicas. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib. **Trastornos cardíacos.** Durante el período post-comercialización se han notificado acontecimientos cardiovasculares, incluyendo fallo cardíaco, cardiomiopatía y trastornos miocárdicos, algunos de ellos fatales, como disminución. Estos datos sugieren que sunitinib incrementa el riesgo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) e insuficiencia cardiaca cardiomiopatía. En los pacientes tratados no se han identificado factores de riesgo adicionales específicos para cardiomiopatías inducidas por sunitinib aparte del efecto específico del medicamento. En los ensayos clínicos, se produjeron disminuciones en el LVEF de \geq 20% y por debajo del límite inferior normal en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST tratados con SUTENT, en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes con GIST tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la

tratamiento con sunitinib y el 6% de los pacientes que recibieron IFN- α experimentaron hipertensión relacionada con el tratamiento. Ésta fue grave en el 12% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron sunitinib y en el 6% de los pacientes con IFN- α . Se notificó hipertensión relacionada con el tratamiento en el 23% de los pacientes que recibieron sunitinib en un ensayo fase 3 en pNET, en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron placebo. Se observó hipertensión severa en el 10% de los pacientes con pNET en el brazo sunitinib y en el 3% de los pacientes en placebo. Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada. **Trastornos hematológicos.** Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos, de intensidad de grado 3 y 4 respectivamente, en el 10% y en el 1,7% de los pacientes del estudio fase 3 en GIST, en el 16% y en el 1,6% de los pacientes del estudio fase 3 en CCRM y en el 13% y 2,4% de pacientes en el ensayo fase 3 de pNET. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4 respectivamente, en el 3,7% y en el 0,4% de los pacientes del estudio fase 3 en GIST, en el 8,2% y en el 1,1% de los pacientes del estudio fase 3 en CCRM y en el 3,7% y 1,2% de los pacientes en el ensayo fase 3 de pNET. Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Ninguno de estos acontecimientos de los estudios fase 3 fue mortal, aunque a lo largo de la experiencia post-comercialización se han notificado raramente acontecimientos hematológicos mortales, incluyendo hemorragia asociada a trombocitopenia e infecciones neutropénicas. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib. **Trastornos cardíacos.** Durante el período post-comercialización se han notificado acontecimientos cardiovasculares, incluyendo fallo cardíaco, cardiomiopatía y trastornos miocárdicos, algunos de ellos fatales, como disminución. Estos datos sugieren que sunitinib incrementa el riesgo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) e insuficiencia cardiaca cardiomiopatía. En los pacientes tratados no se han identificado factores de riesgo adicionales específicos para cardiomiopatías inducidas por sunitinib aparte del efecto específico del medicamento. En los ensayos clínicos, se produjeron disminuciones en el LVEF de \geq 20% y por debajo del límite inferior normal en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST tratados con SUTENT, en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes con GIST tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la

Tabla 2 - Reacciones adversas notificadas en los estudios de CCRM resistente a citoquinas y sin tratamiento previo para la enfermedad avanzada con SUTENT

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Neutropenia	89 (16,4%)	46 (8,5%)	5 (0,9%)	
	Muy frecuente	Trombocitopenia	86 (15,8%)	37 (6,8%)	5 (0,9%)	
	Muy frecuente	Anemia	68 (12,5%)	21 (3,9%)	4 (0,7%)	
	Muy frecuente	Leucopenia	55 (8,3%)	20 (3,7%)	0 (0%)	
	Frecuente	Linfopenia	21 (3,9%)	12 (2,2%)	1 (0,2%)	
Trastornos endocrinos	Muy frecuente	Hipotiroidismo	69 (12,7%)	7 (1,3%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Apéndice disminuido*	205 (37,7%)	9 (1,7%)	0 (0%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Deshidratación	33 (6,1%)	7 (1,3%)	1 (0,2%)	
	Frecuente	Insomnio	22 (4,0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Depresión	15 (2,8%)	1 (0,2%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Alteración del gusto ²	251 (46,1%)	1 (0,2%)	0 (0%)	
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea	82 (15,1%)	3 (0,6%)	0 (0%)	
	Frecuente	Mareos	38 (7,0%)	2 (0,4%)	0 (0%)	
	Frecuente	Neuropatía periférica	35 (6,4%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Parestesia	35 (6,4%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Hipostenesia	20 (3,7%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Hiperestesia	17 (3,1%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Aumento del lagrimeo	39 (7,2%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Edema del párpado	12 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)	
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	149 (27,4%)	56 (10,3%)	0 (0%)	
	Frecuente	Rubefacción	17 (3,1%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Solcos	12 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Epistaxis	87 (16,0%)	3 (0,6%)	0 (0%)	
	Frecuente	Disnea	45 (8,3%)	6 (1,1%)	0 (0%)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Dolor faringolaringeo	26 (4,8%)	2 (0,4%)	0 (0%)	
	Frecuente	Tos	23 (4,2%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Distonia	16 (2,9%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Sequedad nasal	14 (2,6%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Derrame pleural	12 (2,2%)	3 (0,6%)	0 (0%)	
	Frecuente	Congestión nasal	12 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Disnea de esfuerzo	11 (2,0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Diarrea	326 (59,9%)	39 (7,2)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Náuseas	290 (53,3%)	19 (3,5%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Estomatitis/ estomatitis aftosa	192 (35,3%)	14 (2,6%)	0 (0%)	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Dispepsia	189 (34,7%)	8 (1,5%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Vómitos	180 (33,1%)	17 (3,1%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Dolor abdominal/ ³ Distensión	99 (18,2%)	9 (1,7%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Estrañamiento	83 (15,3%)	1 (0,2%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Glosodinia	63 (11,6%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Dolor bucal	62 (11,4%)	2 (0,4%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Flatulencia	60 (11,0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Sequedad de boca	56 (10,3%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Enfermedad de reflujo gastroesofágico	50 (9,2%)	2 (0,4%)	0 (0%)	
	Frecuente	Distasia	20 (3,7%)	2 (0,4%)	1 (0,2%)	
	Frecuente	Queratitis	19 (3,5%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Sangrado gingival	18 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Hemorroides	18 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Proctalgia	17 (3,1%)	1 (0,2%)	0 (0%)	
	Frecuente	Úlceración de la boca	16 (2,9%)	0 (0%)	1 (0,2%)	
	Frecuente	Hemorragia rectal	13 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Molestias en el estomago	12 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Eructos	11 (2,0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Piel amarilla/ Deoloración de la piel	153 (28,1%)	1 (0,2%)	0 (0%)
		Muy frecuente	Síndrome de eritrodismatosis palmo-plantar	139 (25,6%)	44 (8,1%)	0 (0%)
Muy frecuente		Erupción	122 (22,4%)	3 (0,6%)	1 (0,2%)	
Muy frecuente		Sequedad de piel	108 (19,9%)	1 (0,2%)	0 (0%)	
Muy frecuente		Cambio de coloración del pelo	103 (18,9%)	0 (0%)	0 (0%)	
Muy frecuente		Alopecia	64 (11,8%)	0 (0%)	0 (0%)	
Muy frecuente		Eritema	58 (10,7%)	2 (0,4%)	0 (0%)	
Frecuente		Exfoliación de la piel	47 (8,6%)	4 (0,7%)	0 (0%)	
Frecuente		Reacción cutánea/trastorno de la piel	42 (7,7%)	6 (1,1%)	0 (0%)	
Frecuente		Prurito	40 (7,4%)	1 (0,2%)	0 (0%)	
Frecuente		Edema periorbital	31 (5,7%)	1 (0,2%)	0 (0%)	
Frecuente		Lesión de la piel	27 (5,0%)	1 (0,2%)	0 (0%)	
Frecuente		Dermatitis	26 (4,8%)	4 (0,7%)	0 (0%)	
Frecuente		Trastornos en las uñas/cambio de color	25 (4,6%)	0 (0%)	0 (0%)	
Frecuente		Ampollas	23 (4,2%)	1 (0,2%)	0 (0%)	
Frecuente		Hiperqueratosis	22 (4,0%)	4 (0,7%)	0 (0%)	
Frecuente		Acné	19 (3,5%)	0 (0%)	0 (0%)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Dolor en las extremidades	96 (17,6%)	6 (1,1%)	0 (0%)	
	Frecuente	Artalgia	51 (9,4%)	1 (0,2%)	0 (0%)	
	Frecuente	Mialgia	49 (9,0%)	2 (0,4%)	0 (0%)	
	Frecuente	Espasmos musculares	26 (4,8%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Dolor de espalda	17 (3,1%)	2 (0,4%)	0 (0%)	
Frecuente	Dolor musculoesquelético	11 (2,0%)	2 (0,4%)	0 (0%)		
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Cromaturia	17 (3,1%)	0 (0,0%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Fatiga/lasenia	373 (68,6%)	93 (17,1%)	1 (0,2%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	134 (24,6%)	8 (1,5%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Edema ⁴	83 (15,3%)	4 (0,7%)	0 (0%)	
	Frecuente	Pirexia	37 (6,8%)	3 (0,6%)	0 (0%)	
	Frecuente	Escalofríos	34 (6,3%)	2 (0,4%)	0 (0%)	
	Frecuente	Dolor	21 (3,9%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Dolor de pecho	13 (2,4%)	2 (0,4%)	0 (0%)	
	Frecuente	Enfermedad de tipo gripal	11 (2,0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Fracción de eyeción disminuida/anormal	86 (15,8%)	16 (2,9%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Disminución del peso	58 (10,7%)	1 (0,2%)	0 (0%)	
	Frecuente	Disminución del recuento de plaquetas	41 (7,5%)	15 (2,8%)	2 (0,4%)	
Exploraciones complementarias	Frecuente	Disminución del recuento de glóbulos blancos ⁵	37 (6,8%)	16 (2,9%)	0 (0%)	
	Frecuente	Lipasa elevada	36 (6,6%)	19 (3,5%)	11 (2%)	
	Frecuente	Disminución de la hemoglobina	25 (4,6%)	8 (1,5%)	0 (0%)	
	Frecuente	Amilasa elevada en sangre	19 (3,5%)	11 (2,0%)	2 (0,4%)	
	Frecuente	Creatina fosfoquinasa sanguínea elevada	19 (3,5%)	7 (1,3%)	2 (0,4%)	
	Frecuente	Aumento de la aspartato aminotransferasa	18 (3,3%)	7 (1,3%)	2 (0%)	
	Frecuente	Aumento de la creatinina en sangre	17 (3,1%)	3 (0,6%)	0 (0%)	
	Frecuente	Aumento de la presión sanguínea	15 (2,8%)	2 (0,4%)	0 (0%)	
	Frecuente	Aumento de la alamina aminotransferasa	14 (2,6%)	7 (1,3%)	2 (0,4%)	
	Frecuente	Cualquier acontecimiento adverso	524 (96,3%)	297 (54,6%)	59 (10,8%)	

Se han combinado los siguientes términos: *Anorexia y disminución del apetito. ²Dispepsia, agustia y alteración del gusto. ³Dolor abdominal y dolor abdominal alto. ⁴Edema, edema periférico y edema de cara. ⁵Disminución del recuento de glóbulos blancos, disminución del recuento de neutrófilos y disminución del recuento de leucocitos.

LVEF hayan sido progresivas y en muchas ocasiones mejoraron durante la continuación del tratamiento. En el ensayo en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada, el 27% de los pacientes tratados con SUTENT y el 15% de los tratados con IFN- α tuvieron unos valores de LVEF por debajo del límite inferior del valor normal. A dos pacientes (<1%) que recibieron sunitinib se les diagnosticó insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). En pacientes con GIST, en el 0,7% de los pacientes tratados con SUTENT y en el 1% de los pacientes tratados con placebo se notificaron "insuficiencia cardiaca", "insuficiencia cardiaca congestiva" o "insuficiencia ventricular izquierda" relacionadas con el tratamiento. En el ensayo pivotal fase 3 de GIST (n=312), hubo un 1% de reacciones cardiacas fatales relacionadas con el tratamiento en cada uno de los brazos del ensayo (es decir, tanto en el brazo de sunitinib como en el brazo placebo). En un ensayo en fase 2 en pacientes con CCRM resistente a citoquinas, el 0,9% de pacientes experimentaron infarto de miocardio fatal relacionado con el tratamiento, y en el ensayo en fase 3 en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada presentaron acontecimientos cardiacos fatales el 0,6% de los pacientes en el brazo de IFN- α y 0% de pacientes en el brazo de sunitinib. En el ensayo fase 3 de pNET, un paciente (1%) que recibió sunitinib experimentó una insuficiencia cardiaca fatal relacionada con el tratamiento. La relación, si la hay, entre la inhibición del receptor de tirosina quinasa (RTK) y la función cardiaca no está clara. Fueron excluidos de los ensayos clínicos con sunitinib los pacientes que presentaron acontecimientos cardiacos dentro de los 12 meses previos a la administración de SUTENT, tales como infarto de miocardio (incluyendo angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardiaca congestiva sintomática (ICC), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes pueden encontrarse en un riesgo más alto de desarrollar disfunción del ventrículo izquierdo relacionada con el medicamento. Se ha de realizar una estrecha monitorización en busca de signos y síntomas de ICC, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardiacos y/o antecedentes de enfermedad coronaria. Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento. Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados en relación con los signos clínicos y síntomas de ICC mientras reciben sunitinib. Deben considerarse evaluaciones basales y periódicas de la LVEF mientras el paciente esté recibiendo sunitinib. En pacientes sin factores de riesgo cardiacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyeción. En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de SUTENT. La administración de SUTENT debe interrumpirse y/o reducirse la dosis en pacientes sin evidencia clínica de ICC pero con una fracción de eyeción <50% y >20% por debajo del nivel basal. *Prolongación del intervalo QT.* Los datos de ensayos pre-clínicos (*in vivo* e *in vitro*), a una dosis equivalente más alta que la recomendada en humanos, indican que sunitinib puede inhibir el proceso de repolarización cardiaca (induciendo equivalente prolongación del intervalo QT). Se han observado incrementos en el intervalo QTc por encima de 500 mseg en un 0,5% y cambios desde los niveles basales por encima de 60 mseg en un 1,1% de los 450 pacientes con tumores sólidos; ambos parámetros se consideran cambios potencialmente significativos. Se ha observado que aproximadamente dos veces las concentraciones terapéuticas, sunitinib prolonga el intervalo QTc (Corrección de Frederica). Se estudió la prolongación del intervalo QTc en un ensayo en 24 pacientes, de edad comprendida entre 20-87 años, con tumores avanzados. Los resultados de este estudio demostraron que sunitinib tenía un efecto en el intervalo QTc (definido como el cambio medio ajustado a placebo de > 10 mseg con un límite superior > 15 mseg y un IC del 90%) a una concentración terapéutica (día 3) utilizando el método de la corrección del primer día, y una concentración superior a la terapéutica (día 9) utilizando ambos métodos de corrección del nivel basal. Ningún paciente tuvo un valor de QTc > 500 mseg. Aunque en el día 3 se observó un efecto en el intervalo QTc 24 horas después de la administración de la dosis (es decir, a la concentración plasmática esperada tras la administración de la dosis de inicio recomendada de 50 mg) aplicando el método de corrección del primer día, la importancia clínica de este hallazgo no está clara. Utilizando una serie completa de evaluaciones del ECG a tiempos mayores o iguales de exposición terapéutica, se observó que ninguno de los pacientes en el grupo ITT desarrolló prolongaciones del intervalo QTc considerados como "graves" (es decir, de grado 3 o superior según el CTCAE versión 3.0). A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio máximo del intervalo QTc (Corrección de Frederica) respecto al nivel basal fue de 9,6 mseg (IC 90% 15,1 mseg). Aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, el cambio máximo sobre el nivel basal del intervalo QTc fue de 15,4 mseg (IC 90% 22,4 mseg). Utilizando como control positivo moxifloxacino (400 mg), se observó una media máxima del cambio en el intervalo QTc de 5,6 mseg con respecto al nivel basal. Ningún individuo experimentó un incremento en el intervalo QTc mayor de grado 2 (CTCAE versión 3.0). La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo *Torsade de pointes*. Se han observado *Torsade de pointes* en <0,1% de los pacientes expuestos a sunitinib. Sunitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con historial conocido de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o en pacientes con enfermedad cardiaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas. La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 debe estar limitada por el posible incremento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib (ver Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). *Acontecimientos tromboembólicos venosos.* Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en aproximadamente el 1,0% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron SUTENT dentro de los ensayos clínicos, incluyendo GIST y CCRM. Siete pacientes (3%) en el brazo de SUTENT y ninguno en el brazo placebo en el ensayo en fase 3 de GIST experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; cinco de los siete sufrieron trombosis venosa profunda (TVP) de grado 3, y dos de grado 1 ó 2. Cuatro de estos siete pacientes de GIST interrumpieron el tratamiento tras la primera observación de TVP. Trece pacientes (3%) en tratamiento con SUTENT en el estudio en fase 3 para CCRM no tratado previamente y cuatro pacientes (2%) en los dos ensayos de CCRM resistente a citoquinas notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento. Nueve de estos pacientes sufrieron embolismos pulmonares, uno de grado 2 y ocho de grado 4. Ocho de estos pacientes tuvieron TVP, uno de grado 1, dos de grado 2, cuatro de grado 3 y uno de grado 4. En los pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada y en tratamiento con IFN- α , hubo seis (2%) acontecimientos tromboembólicos venosos; un paciente (<1%) experimentó un TVP de grado 3 y cinco pacientes (1%) sufrieron embolismos pulmonares, todos de grado 4. En el ensayo fase 3 de pNET no se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en los pacientes que recibieron sunitinib, pero se notificó una TVP Grado 2 en un paciente que recibió placebo. No se notificó ningún caso con un desenlace mortal en los estudios para registro en GIST, CCRM y pNET. Se han observado casos con desenlace mortal en la fase de post-comercialización (ver acontecimientos respiratorios y sección Reacciones adversas). *Acontecimientos tromboembólicos arteriales.* Se han notificado casos de acontecimientos tromboembólicos arteriales (ATA), en ocasiones fatales, en pacientes tratados con sunitinib. Los acontecimientos más frecuentes fueron accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto cerebral. Los factores de riesgo asociados con los ATA, aparte de la enfermedad maligna subyacente y la edad > 65 años, incluyen hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad tromboembólica previa. *Acontecimientos respiratorios.* Los pacientes que presentaron embolismo pulmonar en los 12 meses previos, fueron excluidos de los ensayos clínicos de SUTENT. En los pacientes que recibieron SUTENT en los estudios de registro Fase 3, se notificaron acontecimientos pulmonares relacionados con el tratamiento (es decir, disnea, derrame pleural, embolismo pulmonar o edema pulmonar) en aproximadamente el 5% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 14% de los pacientes con CCRM y en el 7,2% de los pacientes con pNET. Aproximadamente el 8% de pacientes con tumores sólidos, incluyendo GIST y CCRM, que recibieron SUTENT en los ensayos clínicos, experimentaron acontecimientos pulmonares relacionados con el tratamiento. Se observaron casos de embolismo pulmonar en aproximadamente el 1,3% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 0,8% de los pacientes con CCRM, que recibieron SUTENT en los estudios en fase 3 (ver Acontecimientos tromboembólicos venosos). No se notificó ningún embolismo pulmonar relacionado con el tratamiento en pacientes con pNET que recibieron sunitinib en el ensayo fase 3. Se han observado casos raros con desenlace fatal en la fase de post-comercialización (ver Reacciones adversas). *Alteraciones tiroideas.* Se recomienda realizar la analítica basal de la función tiroidea y tratar a aquellos pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo conforme a la práctica médica habitual antes de iniciar el tratamiento con sunitinib. Todos los pacientes en tratamiento con sunitinib deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de alteraciones tiroideas. En los pacientes con signos y/o síntomas que sugieran alteraciones tiroideas se debe monitorizar la función tiroidea y se les debe tratar conforme a la práctica médica habitual. Se ha observado que el hipotiroidismo se produce tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib. Se notificó hipotiroidismo como acontecimiento adverso en 7 pacientes (4%) que recibieron SUTENT a lo largo de los dos ensayos de CCRM resistente a citoquinas; y en nueve pacientes (2%) en el brazo de SUTENT y en un paciente (<1%) en el brazo de IFN- α en el estudio de pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la TSH en 4 pacientes (2%) de CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de aparición de hipotiroidismo a consecuencia del tratamiento. El hipotiroidismo adquirido con el tratamiento se observó en 8 pacientes de GIST (4%) en el brazo de SUTENT *versus* 1 (1%) en el brazo placebo. En el ensayo fase 3 de pNET, se notificó hipotiroidismo relacionado con el tratamiento en 5 pacientes (6%) que recibieron sunitinib y en un paciente (1%) con placebo. En ensayos clínicos y durante la experiencia post comercialización, se han notificado casos raros de hipertiroidismo, algunos de los cuales fueron seguidos de hipotiroidismo. *Pancreatitis.* Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en los pacientes con varios tumores sólidos que recibieron sunitinib. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general, no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos. De forma poco frecuente (<1%) se han observado casos de pancreatitis en pacientes que recibían SUTENT para GIST o CCRM. Se han notificado casos de acontecimientos pancreáticos graves, algunos de ellos con desenlace fatal. Si se presentan síntomas de pancreatitis, los pacientes deben suspender el tratamiento con sunitinib y se les debe proporcionar soporte médico adecuado. No se han notificado pancreatitis relacionadas con el tratamiento en el estudio fase de pNET. *Hepatotoxicidad.* Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con sunitinib. Se observaron casos de insuficiencia hepática, algunos de ellos con resultado fatal, en <1% de los pacientes con tumores sólidos tratados con sunitinib. Se deben monitorizar las pruebas de función hepática (niveles de alanina transaminasa [ALT], aspartato transaminasa [AST], bilirrubina) antes del inicio del tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado. Si aparecen

Tabla 3 - Reacciones adversas notificadas en el estudio fase 3 en pNET con SUTENT

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los Grados (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Neutropenia	24 (28,9%)	6 (7,2%)	4 (4,8%)
	Muy frecuente	Tombocitopenia	14 (16,9%)	2 (2,4%)	1 (1,2%)
Sistema linfático	Frecuente	Leucopenia	8 (9,6%)	4 (4,8%)	1 (1,2%)
	Frecuente	Hipofibrinólisis	3 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos endocrinos	Muy frecuente	Hipotiroidismo	17 (20,5%)	2 (2,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Apetito disminuido y de la nutrición	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Anorexia	17 (20,5%)	2 (2,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Apetito disminuido	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	Insomnio	7 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Disgeusia	16 (19,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea	10 (12,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Mareos	5 (6,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Trastornos oculares	Frecuente	Edema del párpado	5 (6,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Hipertensión	19 (22,9%)	8 (9,6%)	0 (0,0%)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Epistaxis	16 (19,3%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Disnea	6 (7,2%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	44 (53,0%)	4 (4,8%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Náuseas	32 (38,6%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Vómitos	21 (25,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Estomatitis	18 (21,7%)	3 (3,6%)	0 (0,0%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Dolor abdominal	12 (14,5%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	12 (14,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Estreñimiento	8 (9,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Sequedad de boca	7 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Dolor abdominal superior	6 (7,2%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Estomatitis aftosa	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Frecuente	Flatulencia	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Hemorragia gingival	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Cambio de coloración del pelo	24 (28,9%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	19 (22,9%)	5 (6,0%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Erupción	13 (15,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Sequedad de piel	11 (13,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Frecuente	Trastornos en las uñas	8 (9,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Eritema	7 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Frecuente	Piel amarillenta	6 (7,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Alopécia	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Frecuente	Dolor en las extremidades	7 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Arralgia	6 (7,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Fatiga/Astenia	46 (55,4%)	5 (6,0%)	1 (1,2%)
	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	13 (15,7%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Disminución del peso	11 (13,3%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Cualquier acontecimiento adverso	81 (97,6%)	29 (34,9%)	7 (8,4%)

Tabla 4 - Reacciones adversas notificadas durante la experiencia post-comercialización

Los siguientes tipos de reacciones han sido notificadas a partir de la experiencia post-comercialización de SUTENT. Incluyen notificaciones de casos espontáneos así como reacciones adversas graves notificadas a partir de los estudios en marcha, los programas de acceso expandido, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no aprobadas.

Infecciones e infestaciones^a	
Frecuencia no conocida	Infecciones (con o sin neutropenia)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático^b	
Frecuencia no conocida	Micronangiopatía trombótica
Trastornos del sistema inmunológico^c	
Frecuencia no conocida	AnGIOEDEMA, reacción de hipersensibilidad
Trastornos endocrinos^d	
Frecuencia no conocida	Hipertiroidismo
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia ventricular izquierda
Raras:	Prolongación del intervalo QT, torsade de pointes
Trastornos gastrointestinales	
Poco frecuentes:	Pancreatitis
Raras:	Perforación gastrointestinal
Frecuencia no conocida	Cardiomiopatía, derrame pericárdico
Trastornos hepatobiliares^e	
Poco frecuentes:	Insuficiencia hepática
Frecuencia no conocida	Hepatitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo^f	
Frecuencia no conocida	Miopatía y/o rabdomiolisis
Frecuencia no conocida	Formación de fistulas
Frecuencia no conocida	Alteración de la cicatrización de heridas
Frecuencia no conocida	Osteonecrosis del maxilar
Trastornos renales y urinarios^g	
Frecuencia no conocida	Fallo renal, insuficiencia renal aguda, proteinuria, síndrome nefrótico
Trastornos pulmonares^h	
Frecuencia no conocida	Derrame pleural
Frecuencia no conocida	Embolismo pulmonar e insuficiencia respiratoria
Exploraciones complementarias:	
Frecuencias:	Tirotropina (TSH) elevada

^aInfecciones e infestaciones: Se han notificado casos de infección grave (con o sin neutropenia), incluyendo neumonía. Hubo pocos casos con desenlace mortal.
^bTrastornos de la sangre y del sistema linfático: Se han notificado casos raros de microangiopatía trombótica. Se recomienda la interrupción temporal de SUTENT, y una vez resuelto, queda a juicio del médico reiniciar el tratamiento.
^cTrastornos del sistema inmunológico: Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.
^dTrastornos endocrinos: En ensayos clínicos y durante la experiencia post comercialización, se han notificado casos raros de hipertiroidismo, algunos de los cuales fueron seguidos de hipotiroidismo (ver también Advertencias y precauciones especiales de empleo).
^eTrastornos hepatobiliares: Se ha notificado distensión hepática que puede incluir anomalías en las pruebas de función hepática, hepatitis o insuficiencia hepática (ver también Advertencias y precauciones especiales de empleo).
^fTrastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Se han notificado casos raros de miopatía y/o rabdomiolisis, algunos con insuficiencia renal aguda. El tratamiento de pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular debe hacerse de acuerdo a la práctica médica habitual. Se han notificado casos de formación de fistulas algunas veces asociados con necrosis y regresión del tumor, en algunos casos con desenlace fatal. Se han notificado casos de alteración de la cicatrización de heridas durante el tratamiento con SUTENT. Se han notificado casos de osteonecrosis del maxilar (ONM) en pacientes tratados con SUTENT. La mayor parte de los cuales ocurrieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados para la ONM, en particular la exposición a bifosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental con necesidad de procedimientos dentales invasivos (ver también Advertencias y precauciones especiales de empleo).
^gTrastornos renales y urinarios: Se han notificado casos de alteración renal, fallo renal y/o insuficiencia renal aguda, en algunos casos con desenlace fatal. Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. En pacientes con proteinuria de moderada a severa, no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con SUTENT. En pacientes con síndrome nefrótico, se debe discontinuar el tratamiento con SUTENT (ver también Advertencias y precauciones especiales de empleo).
^hTrastornos pulmonares: Se han notificados casos de embolismo pulmonar en algunos casos con desenlace fatal.

cápsulas: 5.312,42 €. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación reducida. Consulte la Ficha Técnica completa antes de prescribir. Para información adicional, por favor, contacte con el Centro de Información Médico-Farmacéutica de Pfizer en www.pfizer.es o llamando al 900 354 321.

*** La indicación en pNET, aprobada por la Comisión Europea en noviembre 2010, se encuentra actualmente en la fase de negociación nacional de su precio y reembolso, por lo que los precios indicados anteriormente sólo aplican a las indicaciones de GIST y CCRM.**

REFERENCIAS: 1. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol 2008;26 (No 15S):abstr 5024. 2. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Presented at ASCO 2008:Oral 5024. 3. SUTENT. Ficha técnica. 2008. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sutent/H-687-PI-es.pdf>. Último acceso: octubre 2008. 4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115-24.

signos o síntomas de insuficiencia hepática, se interrumpirá el tratamiento con SUTENT y se instaurarán las medidas de soporte adecuadas. **Función renal.** Se han notificado casos de alteración renal, insuficiencia renal y/o insuficiencia renal aguda, en algunos casos con desenlace fatal. Los factores de riesgo asociados a la alteración/insuficiencia renal en pacientes que reciben sunitinib incluyen, además del carcinoma de células renales subyacente, edad avanzada, diabetes mellitus, insuficiencia renal subyacente, fallo cardíaco, hipertensión, sepsis, deshidratación/hipovolemia y rabdomiolisis. En pacientes con proteinuria de moderada a severa, no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con SUTENT. Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar análisis de orina al inicio del tratamiento, realizando un seguimiento a los pacientes con el fin de detectar el desarrollo o empeoramiento de proteinuria. En pacientes con síndrome nefrótico, se debe discontinuar el tratamiento con SUTENT. **Fístula.** En caso de que se forme una fístula, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib. Se dispone de información limitada del uso continuado de sunitinib en pacientes con fístula. **Alteración de la cicatrización de heridas.** Durante el tratamiento con sunitinib se han notificado casos de alteración en la cicatrización de heridas. No se han realizado ensayos clínicos formales del efecto de sunitinib sobre la cicatrización de heridas. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con sunitinib como medida de precaución en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica relativa al tiempo para el reinicio del tratamiento tras un procedimiento quirúrgico mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión para reanudar el tratamiento con sunitinib después de un procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en una evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía. **Osteonecrosis del maxilar (ONM).** Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con SUTENT. La mayoría de los casos ocurrieron en pacientes que habían recibido un tratamiento anterior o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa, para los cuales la ONM es un riesgo identificado. Por tanto, se debe tener precaución cuando se utilicen SUTENT y bifosfonatos por vía intravenosa tanto de forma simultánea como secuencial. Los procedimientos dentales invasivos también se han identificado como un factor de riesgo. Antes del tratamiento con SUTENT, se debe considerar realizar un examen dental y los adecuados cuidados dentales preventivos. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar, si es posible, los procedimientos dentales invasivos (ver Reacciones adversas). **Hipersensibilidad/angioedema.** Si aparece angioedema debido a hipersensibilidad, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte estándar.

Trastornos del sistema nervioso. Alteración del sentido del gusto. Se notificó disgeusia en aproximadamente el 28% de los pacientes que recibieron SUTENT en los ensayos clínicos. **Convulsiones.** En los estudios clínicos con SUTENT y en la experiencia post comercialización, se han observado convulsiones en pacientes con o sin evidencia radiológica de metástasis en el cerebro. Además, ha habido pocas notificaciones (<1%) de sujetos que presentaban convulsiones y evidencia radiológica de síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior (SLRP). Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas relacionados con SLRP, tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben ser controlados mediante atención médica, que incluya el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de SUTENT; tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos. **Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib.** En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de C_{max} y AUC_{0-∞} del combinado [sunitinib-metabolito principal], respectivamente. La administración de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de SUTENT hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en la cuidadosa monitorización de la tolerabilidad (ver Posología y forma de administración). **Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib.** En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y AUC_{0-∞} del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente. La administración de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o plantas medicinales conteniendo Hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de SUTENT con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad (ver Posología y forma de administración). **Anticoagulantes.** Raramente se ha observado hemorragia en pacientes tratados con sunitinib (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo y Reacciones adversas). Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo warfarina; acenocumarol) pueden ser monitorizados periódicamente mediante el recuento sanguíneo completo (plaquetas), los factores de coagulación (PT/INR) y un examen físico. **Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** No hay estudios en mujeres embarazadas tratadas con SUTENT. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales. SUTENT no debe utilizarse durante el embarazo ni en ninguna mujer que no esté utilizando métodos anticonceptivos eficaces, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. Si se utiliza SUTENT durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está en tratamiento con SUTENT, debe ser informada del daño potencial para el feto. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz y que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con SUTENT. **Lactancia.** Sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche en ratas. Se desconoce si sunitinib o su principal metabolito activo se excreta en la leche materna. Puesto que las sustancias activas se excretan con frecuencia en la leche materna y debido al potencial para producir reacciones adversas graves en los niños lactantes, las mujeres no deben dar el pecho mientras tomen SUTENT. **Fertilidad.** Conforme a los hallazgos no clínicos, la fertilidad de varones y mujeres podría estar comprometida por el tratamiento con SUTENT. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes de que pueden experimentar mareos durante el tratamiento con sunitinib. **Reacciones adversas.** Las reacciones adversas graves más importantes relacionadas con SUTENT en pacientes con tumores sólidos fueron embolismo pulmonar (1%), trombocitopenia (1%), hemorragia tumoral (0,9%), neutropenia febril (0,4%) e hipertensión (0,4%). Las reacciones adversas más frecuentes (experimentadas por al menos el 20% de los pacientes) de cualquier grado incluyeron: fatiga; trastornos gastrointestinales, como diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos; decoloración de la piel; disgeusia y anorexia. Fatiga, hipertensión y neutropenia fueron las reacciones adversas de Grado 3 más frecuentes, y el aumento de lipasa fue la reacción adversa de Grado 4 más frecuente en pacientes con tumores sólidos. Se produjo hepatitis y fallo hepático en <1% de los pacientes y prolongación del intervalo QT en <0,1% (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Otros acontecimientos fatales distintos de los relacionados en Advertencias y precauciones especiales de empleo o en Reacciones adversas que se consideraron como posiblemente relacionados con sunitinib incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, rabdomiolisis, accidente cerebrovascular, deshidratación, insuficiencia adrenal, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, derrame pleural, neumotórax, shock y muerte súbita. Las reacciones adversas que se notificaron en >2% de los pacientes con GIST y CCRM y en >5% de los pacientes con pNET en el estudio fase 3, se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad (NCI-CTCAE). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sobredosis. No existe un antídoto específico para la sobredosis con sunitinib y el tratamiento de la misma debe consistir en las medidas generales de soporte. En caso necesario, la eliminación de la sustancia activa no absorbida se puede conseguir mediante emesis o lavado gástrico. Se han notificado unos pocos casos de sobredosis; estos casos fueron asociados con reacciones adversas concordantes con el perfil de seguridad conocido de sunitinib, o bien sin reacciones adversas. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Contenido de la cápsula: manitol (E421), croscarmelosa de sodio, povidona (K-25), estearato de magnesio. Cubierta de la cápsula: gelatina, óxido de hierro rojo (E172), dióxido de titanio (E171). Tinta de impresión: shellac, propilenglicol, hidróxido de sodio, povidona, dióxido de titanio (E171). **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere ninguna precaución especial de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno, que contienen 30 cápsulas. **Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EU/1/06/347/001-003. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN /RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 19 de julio de 2006. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Diciembre 2010. **PRESENTACIONES Y PVP (IVA):** SUTENT 12,5mg, 30cápsulas: 1.382,08€; SUTENT 25mg, 30cápsulas: 2.700,19€; SUTENT 50 mg, 30



SUTENT®:
estándar de tratamiento en 1ª línea
del carcinoma renal metastático¹

**SUTENT® combina eficacia y buena tolerabilidad
con la comodidad de una cápsula al día.¹⁻⁴**

- SUTENT® duplica la mediana de supervivencia libre de progresión frente a IFN- α (**11 frente a 5 meses**; HR=0,42; IC al 95% 0,32-0,54; $p<0,001$).^{1,4}
- Las tasas de respuesta objetiva por criterio de revisión independiente fueron de 39% con SUTENT® frente al 8% con IFN- α y las tasas de respuesta objetiva evaluadas por el investigador fueron del 47% frente al 12%, respectivamente.^{1,2}
- SUTENT® proporcionó una supervivencia global de más de 2 años.²

Pfizer Oncología

SUTENT® cápsulas
malato de sunitinib 