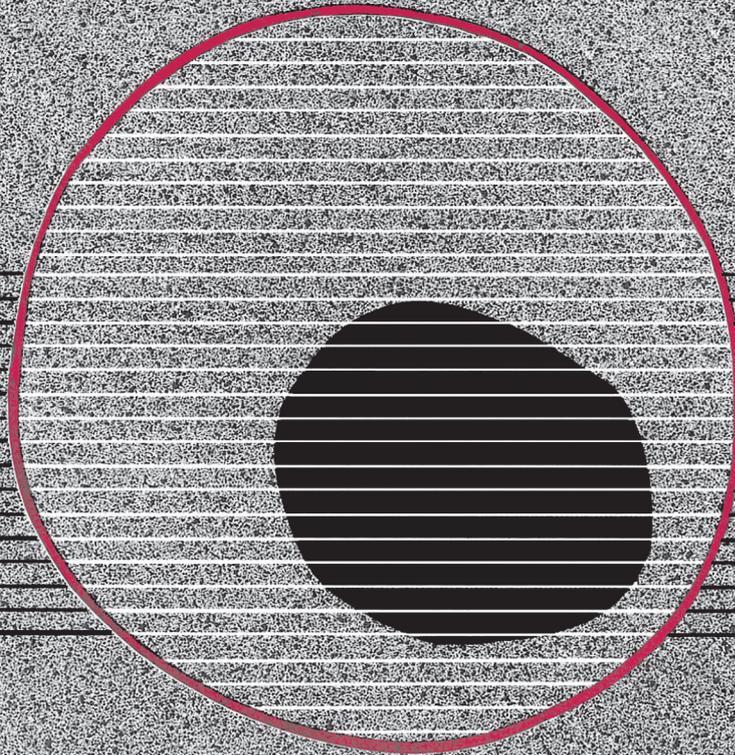


revisiones en

CANCER

COLÓN Y RECTO I

VOL. 18, NÚM. 3, 2004



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 18

NÚM. 3

Cáncer de colon familiar y hereditario: diagnóstico diferencial, genética molecular y manejo T. Caldés Llopis	125
Diagnóstico precoz del cáncer de colon J. A. Ramírez Armengol, S. Fernández Díez	133
Tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal J. Cerdán Miguel, F. Jiménez Escovar	141
Factores pronósticos del cáncer de colon y recto A. Abad, J. L. Manzano, S. Catot, E. Martínez-Balibrea	153
Seguimiento de los pacientes intervenidos de cáncer colorrectal J. M. Devesa, R. Vicente, P. López-Hervás	161

Cáncer de colon familiar y hereditario: diagnóstico diferencial, genética molecular y manejo

T. CALDÉS LLOPIS

Laboratorio de Oncología Molecular. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Hasta hace poco, el papel de los patólogos estaba restringido al diagnóstico primario del cáncer. Conocimientos recientes en el campo de la biología molecular, han hecho avanzar el diagnóstico molecular de los tumores. En el cáncer colorrectal hereditario no polipósico tenemos hoy día dos herramientas muy útiles para su clasificación molecular: el estudio de inestabilidad a microsátélites y la inmunohistoquímica de las proteínas reparadoras. Ambos análisis nos guían hacia el estudio de los genes implicados en las familias con asociación de cáncer colorrectal. En esta revisión se dan las guías prácticas para patólogos y genéticos moleculares y al mismo tiempo se discuten las consecuencias clínicas de estos hallazgos.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de colon familiar. HNPCC. Reparación de desapareamientos en el ADN. MSI. Inmunohistoquímica.

ABSTRACT

Previously, the role of the pathologists was restricted to the primary diagnosis of cancer. Recent developments in the field of molecular pathology show that effective tools such as microsatellite instability analysis in combination with immunohistochemistry, can also identify a so-called mismatch repair defect and guide germline mutation testing in families with clustering of colorectal cancer. In this review, we come up with practical guidelines for the pathologists as we use them in daily practice. Furthermore we discuss the clinical consequences of such developments.

KEY WORDS: *Familiar colon cancer. HNPCC. Mismatch repair. MSI. Immunohistochemistry.*

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 130.000 casos nuevos y se producen unas 55.000 muertes por año. Aproximadamente el 15% de los casos tienen una historia familiar de cáncer colorrectal y un 5% de ellos desarrollan el cáncer a una edad temprana (<45

años) (1). En la etiología de estos casos de cáncer colorrectal, están implicados en primer lugar los factores genéticos y en segundo lugar la dieta y los factores medio ambientales. Los factores genéticos juegan un papel dominante en una pequeña proporción de casos. 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 colo-recto, y constituye el 1% de todos los tumores colorrectales (2). Otro síndrome hereditario que está implicado en el desarrollo del cáncer colo-

rectal 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 (3). El síndrome de HNPCC se produce como consecuencia de mutaciones en uno de los siguientes genes reparadores: hMSH2, hMLH1, hMSH6, hPMS1 y hPMS2 (4,5). El síndrome de HNPCC, representa el 2-5% de todos los casos de cáncer colorrectal (6) (Fig. 1).

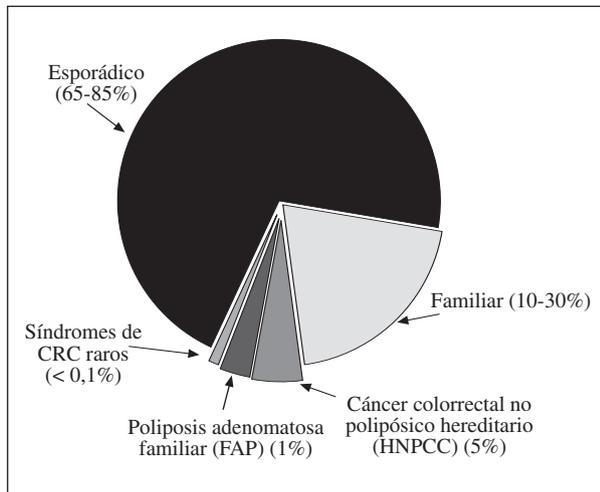


Fig. 1. Etiología del cáncer colorrectal. Adaptado de Burt RW y cols. *Prevention and early detection of CRC*, 1996.

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 (7-9). En relación con este riesgo sustancial de cáncer, la identificación de personas predisuestas 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, y el hallazgo de múltiples pólipos adenomatosos en el colo-recto.

Durante la última década se ha progresado mucho en la genética molecular. Como consecuencia de estos avances, se han podido identificar algunos de los genes responsables de las formas hereditarias del cáncer colorrectal (HNPCC, FAP, el síndrome de Peutz-Jeghers y la poliposis juvenil) y el estudio del ADN ha sido incluido a gran escala en la práctica clínica. La ventaja de los estudios genéticos es que se puede conocer la naturaleza hereditaria de la enfermedad, y que, en las familias portadoras de una determinada mutación patogénica, se puede diferenciar los portadores de la mutación familiar de los no portadores. Estos últimos, se pueden quedar tranquilos en relación con no tener que llevar a cabo las pruebas de seguimiento.

Al mismo tiempo que se producía el desarrollo de las técnicas para identificar los genes mutados, se han ido introduciendo nuevas herramientas que son muy útiles para la selección de pacientes sospechosos del síndrome de HNPCC, como el análisis de la inestabilidad de microsatélites (MSI) y la inmunohistoquímica (IHC).

En esta revisión, se quiere poner de manifiesto la pregunta de cómo la biología molecular puede ser útil en el diagnóstico del HNPCC.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL CÁNCER COLORRECTAL NO POLIPÓSICO

Los individuos portadores de familias HNPCC tienen un riesgo alto de desarrollar a lo largo de su vida un cáncer colorrectal (70-95%), cáncer de endometrio (50%), así como otros tipos de cánceres (por debajo del 15%) (8,9). El cáncer colorrectal se diagnostica a una edad temprana (edad media 45 años), puede presentarse más de un tumor en el mismo paciente (el 35% de los pacientes tienen tumores sincrónicos o metacrónicos), y, en unos 2/3 de los casos está localizado en el colon derecho (10). 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. A pesar de observarse en el HNPCC múltiples adenomas, los pólipos floridos no son característicos. Los tumores extracolónicos que están asociados al síndrome de HNPCC son el endometrio, renal (pelvis/uréter), estómago, intestino delgado, ovario, cerebro, tracto hepato-biliar 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 (11). 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) adenocarcinomas 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* (11).

El diagnóstico anátomo-patológico de los tumores colorrectales HNPCC está limitado por la ausencia de características clínicas específicas. Por lo tanto en 1990 el grupo internacional colaborador en el estudio de HNPCC (ICG-HNPCC) propuso unos criterios para el diagnóstico clínico (criterios de Ámsterdam) con el fin de dar una uniformidad al diagnóstico clínico del HNPCC (12). Desde entonces, muchos estudios han mostrado que el HNPCC está asociado también con otros cánceres extracolónicos. Esta fue la razón de proponer una serie de criterios nuevos (criterios de Ámsterdam II) que incluyen una serie de cánceres extracolónicos (13) (Tabla I). En cualquier caso estos criterios no deben ser nunca excluyentes: es decir, familias sospechosas de ser HNPCC pero que no cumplen los criterios, no deben ser excluidas del estudio genético, del consejo genético y del seguimiento oportuno. El ICG ha propuesto una definición de HNPCC (Tabla II) la cual incluye todas las características de HNPCC. Hay que tener en cuenta que la sospecha de un síndrome de HNPCC será tanto más posible cuanto mayor número de estas características se observen.

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 mutaciones en hMLH1 y hMSH2, algunos autores (14,15) 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 Ámsterdam 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. 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, hMSH6 y hPMS2 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 desaparea-

TABLA I

CRITERIOS CLÁSICOS DEL ICG-HNPCC (CRITERIOS DE ÁMSTERDAM I Y ÁMSTERDAM II)
<i>Presencia de al menos tres parientes con CRC y cumplir los siguientes criterios</i>
Uno de los afectados debe ser pariente en primer grado de los otros dos
Deben estar afectadas al menos dos generaciones
Uno de los tumores debe haber sido diagnosticado antes de los 50 años
La poliposis familiar adenomatosa debe estar excluida
Los tumores deben haber sido revisados por un patólogo
<i>Presencia de al menos tres parientes afectados por un cáncer asociado a HNPCC (CRC, endometrio, intestino delgado, uréter, pelvis renal, ovario, cerebro,...) y cumplir los siguientes criterios</i>
Uno de los afectados debe ser pariente en primer grado de los otros dos
Deben estar afectadas al menos dos generaciones
Uno de los tumores debe haber sido diagnosticado antes de los 50 años
La poliposis familiar adenomatosa debe estar excluida
Los tumores deben haber sido revisados por un patólogo

TABLA II

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, PATOLÓGICAS Y GENÉTICAS DEL HNPCC (SÍNDROME DE LYNCH)
Agrupamiento familiar de cáncer de colon o endometrio
Cánceres asociados: estómago, ovario, uréter/pelvis renal, cerebro, intestino delgado, tracto hepato biliar y piel (tumores sebáceos)
Desarrollo de cáncer a una edad temprana
Presencia de múltiples cánceres en un mismo individuo
Características del cáncer colorrectal: localización proximal, mejor supervivencia, múltiples CRCs, tumores preferentemente de tipo mucinoso, pobremente diferenciados y con infiltración de linfocitos y agregación linfoide en los márgenes del tumor
Características del adenoma colorrectal: presencia de 1-10 adenomas, presencia de adenomas de tipo vellosos, con alto grado de displasia, progresión rápida de adenoma a carcinoma
Frecuencia alta de tumores MSI-H
Inmunohistoquímica: pérdida de expresión de las proteínas hMLH1, hMSH2, hMSH6 y hPMS2
Mutaciones germinales en los genes reparadores (hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS1 y hPMS2)

mientos en el ADN y fue descrita por primera vez en 1993 por Thibodeau y cols. (16). Posteriormente han sido publicados muchos estudios sobre la inestabilidad a microsatélites en el cáncer colorrectal (17,18). 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 (19). 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 nº de repeticiones), se considera que ese tumor tiene alta inestabilidad y se le denomina MSI-H. Si sólo hay inestabilidad en uno de los marcadores, entonces se dice el tumor tiene baja inestabilidad y se le denomina MSI-L (19). 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 ej BAT 40, 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.

Recientemente, varios estudios evaluaron 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 (63) 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, siete 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 endome-

triales (6). Otros autores, han estudiado la relación entre MSI y mutaciones en pacientes jóvenes con CRC (20,21). 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.

Recientemente se ha visto que tumores de pacientes pertenecientes a familias sospechosas de HNPCC y en los que se había encontrado una mutación en hMSH6, eran MSI-L o MSS (22). En un grupo holandés de 10 familias con mutaciones en hMSH6, se hizo el análisis de MSI en 16 tumores diagnosticados en estas familias, sólo 9 de los 16 mostraron alta inestabilidad (MSI-H), sin embargo sí se encontró en todos los tumores inestabilidad en el microsatélite intragénico C(8) en hMSH6 (23). 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).

Otra técnica introducida recientemente 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. (24) 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 (25-30). La tabla III muestra el resumen de algunos de estos trabajos publicados. Basándose en estos resultados, se recomienda el uso de la IHC como método de selección para identificar posibles pacientes con defectos en los genes MMR.

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.

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

Vasen y cols. (31), presentan una estrategia para la selección de pacientes, pertenecientes a familias sospe-

TABLA III

RESULTADOS ENCONTRADOS POR DISTINTOS AUTORES PARA PREDECIR LA PRESENCIA DE MUTACIONES MEDIANTE EL ESTUDIO DE LA INMUNOHISTOQUÍMICA (22-25)

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
hMSH2	23	23 (100%)	+	23 (100%)	-	No estudiado
HMSH6	14	12 (86%)	+	12 (86%)	+	11 (79%) -

chosas 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 Amsterdam 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. En familias sospechosas de ser HNPCC pero que no cumplen Amsterdam 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 acompañada de inestabilidad a microsatélites. Esta estrategia está resumida en la figura 2 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.

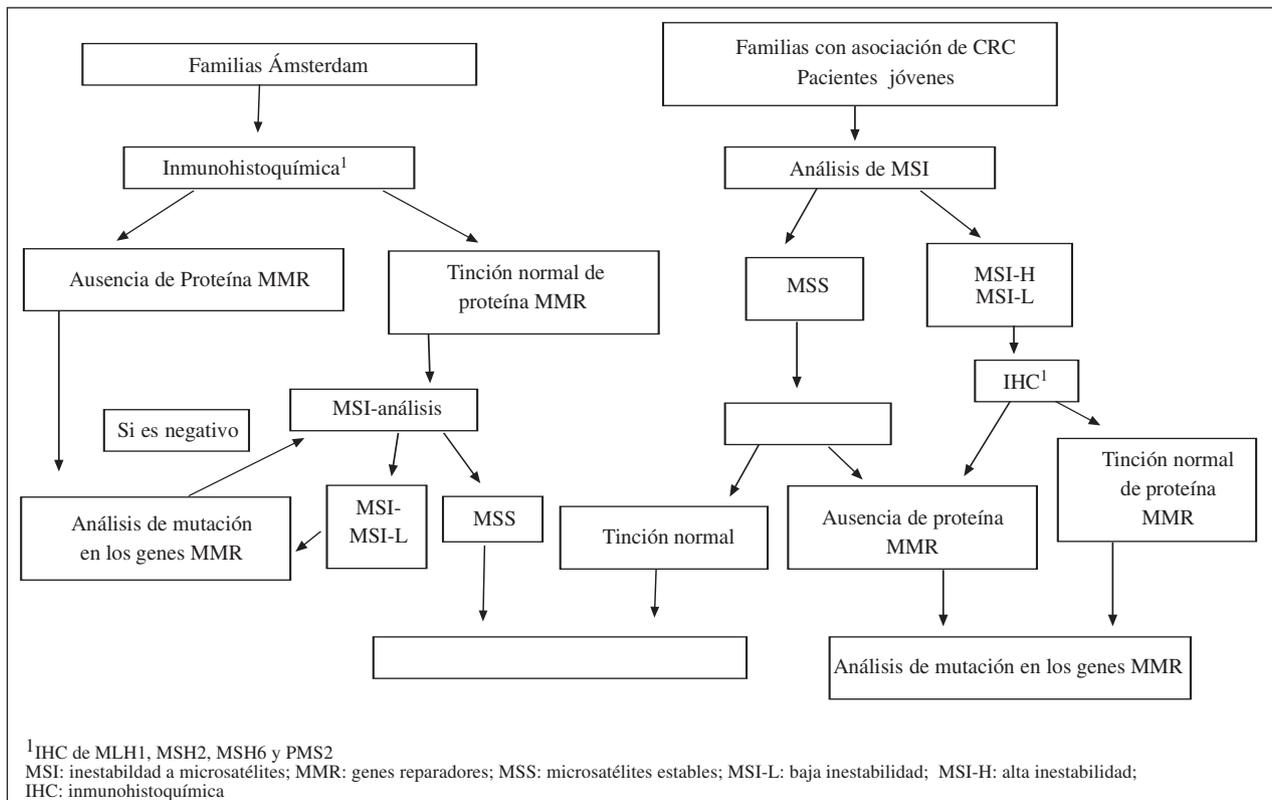


Fig. 2. Selección de familias con sospecha de cáncer colorrectal no polipósico (HNPCC).

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 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 finlandés de seguimiento durante 10 años en 22 familias, mostró una reducción de cáncer colorrectal del 62% (33). Así mismo este estudio ha demostrado después de un seguimiento de 15 años una reducción de la mortalidad por cáncer colorrectal (34). Sin embargo un estudio holandés mostró un alto índice de tumores 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 (35). 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 (36).

El coste beneficioso 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. Vasen y cols. muestran los protocolos de seguimiento recomendados para la detección precoz de los cánceres asociados al HNPCC; la efectividad de estos protocolos todavía no está establecida (31).

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, procarbazi-

na, temozolamida, busulfán, cisplatino, carboplatino, 6-tioguanina, etopósido 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 (37,38). 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 desconoce 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 microsátélites (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:

—El cáncer hereditario debe ser identificado en orden a prolongar las expectativas de vida de esas familias.

—Se pueden reconocer fácilmente las características fenotípicas de los tumores con deficiencia de los mecanismos reparadores (MMR).

—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
Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
Fax: 91 330 35 44
Tel: 91 330 33 48
e-mail: tcaldes@hcsc.es

BIBLIOGRAFÍA

- Slattery ML, Kerber RA. Family history of cancer and colon cancer risk the Utah Population database. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1618-26.
- Bussey HJ. *Familial Poliposis Coli*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1975.
- 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: 1535-49.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Vasen HF, et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1020-7.
- 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.
- Lynch HT, De la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999; 36: 801-18.
- Shashidharan M, Smyrk T, Lin K M, et al. Histologic comparison of hereditary non polyposis colorectal cancer associated with MSH2 and MLH1 and colorectal cancer from the general population. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 722-6.
- Vasen HF, Mecklin JP, Khan P M, et al. The international collaborative group on hereditary nonpolyposis colorectal cancer (ICG- HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 424-5.
- Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC-Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453-6.
- Wijnen J, Vasen H F, Khan P M, et al. Clinical findings with implications for genetic testing in families with clustering of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 511-8.
- 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.
- Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993; 339: 511-8.
- Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS, et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993; 260: 812-6.

18. Ionov Y, et al. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993; 363: 558-61.
19. Boland CR, 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.
20. 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* 1998; 58: 5248-57.
21. 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.
22. 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.
23. De Leeuw W, Pojenbroek 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.
24. 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.
25. 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.
26. Marcus VA, Madlenski L, Gryfe R, et al. Immunohistochemistry for hMLH1 and hMSH2: a practical test for DNA mismatch repair-deficient tumors. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 1248-55.
27. De Leeuw WJF, Dierssen JW, Vasen HFA, et al. Prediction of a mismatch repair gene defect by microsatellite instability and immunohistochemical analysis in endometrial tumors from HNPCC patients. *J Pathol* 2000; 192: 328-35.
28. Saalshor S, Koelble K, Rubio C, Lindblom A. Microsatellite instability and hMLH1 and hMSH2 expression analysis in familial and sporadic colorectal cancer. *Lab Invest* 2001; 81: 535-41.
29. Caldés 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.
30. Halvarson B, Lindblom A, Rambech E, et al. Microsatellite instability analysis and/or immunostaining for the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer? *Virchows Arch* 2003; Dec 2.
31. 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.
32. Vasen HF, den Hartog J, Menko FH, et al. Screening for hereditary non-polyposis colorectal cancer: a study of 22 kindreds in the Netherlands. *Am J Med* 1989; 86: 278-81.
33. Jarvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rates in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 1995; 108: 1405-11.
34. Vasen HF, 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.
35. Vasen HF, Nagengast FM, Khan PM. Interval cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Lancet* 1995; 345: 1183-4.
36. 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.
37. Fink D, Aibi S, Howell SB. The role of DNA mismatch repair in drug resistance. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1-6.
38. Carethers JM, Chauhan DP, Fink D, et al. Mismatch repair proficiency and in vivo response to 5-Fluorouracil. *Gastroenterology* 1999; 117: 123-32.

Diagnóstico precoz del cáncer de colon

J. A. RAMÍREZ ARMENGOL, S. FERNÁNDEZ DÍEZ

Servicio Central de Endoscopia. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

La prevención primaria del cáncer colorrectal consiste en el diagnóstico de adenomas o carcinomas en estadio precoz y en su eliminación, para impedir el desarrollo de cáncer avanzado. El cáncer colorrectal posee varias características que le hacen merecedor del cribado, a saber: su elevada frecuencia, la posibilidad de curación si se diagnostica en estadios iniciales (A y B de Dukes) junto al conocimiento de la lesión precursora, y la ausencia de síntomas en las lesiones tempranas. El avance tecnológico y los estudios de los últimos años han validado una serie de métodos de detección sistemática para identificar las lesiones precursoras, los tumores en estadios precoces e incluso seleccionar a la población de mayor riesgo de presentar esta patología. Quedan por resolver asuntos como las implicaciones sociales, económicas y sanitarias al realizar cribado de masas.

PALABRAS CLAVE: Cáncer colorrectal. Carcinogénesis. Biomarcadores. Seguimiento. Cribado.

ABSTRACT

The primary prevention of colorectal cancer includes the diagnosis and elimination of early-stage adenomas and carcinomas in order to preclude advanced cancer development. Colorectal cancer has a number of characteristics that make its screening a must –high frequency, healing potential when diagnosed in early stages (Dukes' A and B) or its precursor lesion is known, and absence of symptoms in early lesions. Technological advances and studies in recent years have validated several screening methods to detect precursor lesions and early-stage tumors, and even to select the population with a higher-risk for this condition. The social, financial, and healthcare implications of mass screening are still unsolved issues.

KEY WORDS: Colorectal cancer. Carcinogenesis. Biomarkers. Follow-up. Screening.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte por cáncer en ambos sexos siendo la primera el cáncer de pulmón; en varones, el tercero tras el cáncer de próstata; en mujeres, el tercero seguido del cáncer de mama. Afecta casi por igual a ambos sexos, aumentando la incidencia a partir de los 50 años. Se calcula que cada año se producen 678.000 nuevos casos en todo el mundo, lo que representa el 8,9% del total de nuevos casos de cáncer, con una mortalidad estimada de 400.000 casos por año. Si bien las tasas de mortalidad

han descendido en los últimos años, en números absolutos ha aumentado como resultado del envejecimiento de la población (1). Se estima que el riesgo de desarrollar CCR es de 5%, aumentando en 2-3 veces cuando existe un familiar de primer grado diagnosticado de cáncer de colon o de pólipos adenomatosos (2) (Rudy DR, Zdon MS. Update on colorectal cancer. *Am Fam Physician* 2000; 61 (6): 1759-70).

Con estos datos no es de extrañar que el cribado del CCR y de sus lesiones precursoras sea un tema de especial importancia. Actualmente, y tras exhaustivos estudios de investigación, el cribaje del CCR forma parte de

la actividad clínica diaria en algunos países. Son muchos los expertos que reclaman un programa nacional de *screening* del cáncer colorrectal de forma urgente, con el trabajo conjunto de médicos de familia, especialistas, epidemiólogos y genetistas aunando esfuerzos frente una enfermedad potencialmente prevenible.

En términos generales, el cribado se refiere a los métodos y pruebas empleadas para, de la forma menos invasiva, más económica y mejor aceptada por el paciente, detectar enfermedades tratables, con el menor número posible de resultados falsos positivos (especificidad) y el mayor posible de verdaderos positivos (sensibilidad), bien en grupos de riesgo, bien en población no seleccionada.

A pesar de los recientes avances científicos y de las nuevas técnicas diagnósticas ofertadas en el mercado, quizás no se está haciendo un uso apropiado de este arsenal para luchar contra esta patología. En países de nuestro entorno, la mortalidad debida al CCR ha permanecido invariable en las últimas décadas, y las tasas de supervivencia a los 5 años en estos pacientes sólo han aumentado moderadamente del 42 al 56%, aunque hay que resaltar los cambios en la calidad de vida obtenida tras la cirugía con colostomía o ileostomías (3-5).

Sin embargo, la primera reflexión ante este problema es conocer cómo mejoraría el programa de cribaje del CCR y con qué impacto para el sistema sanitario. Un programa de cribado de masas crea un aumento en el número de casos diagnosticados de manera que, si los recursos terapéuticos permanecen invariables aumentará la lista de espera, y aunque se acorte el tiempo de diagnóstico, se dilatará el periodo entre el diagnóstico y el tratamiento, reduciendo así el beneficio del cribaje. Incluso en el caso de estabilizarse el número de casos, se mantiene la reducida efectividad, ya que una vez instaurada la lista de espera, esta persistirá hasta que se empleen recursos extra para eliminarla. Debido a que es improbable que actualmente se produzca un aumento de los recursos, la única manera de evitar el cuello de botella es introducir el programa de cribaje de forma gradual y progresiva, mediante un *screening* selectivo en función de los factores de riesgo de los individuos (6,7).

ETIOLOGÍA

La etiología del CCR es heterogénea, implicando factores ambientales y genéticos. Cerca del 80% de los casos son aparentemente *esporádicos*; casos sin agregación familiar que se diagnostican en individuos de edad avan-

zada. En el restante 20-30%, parece existir un componente genético potencialmente definible; se habla entonces del CCR *familiar*, cuando existe algún grado de agregación familiar (en EE.UU. el 10% de la población tiene un familiar de primer grado con CCR) (8); se denomina CCR *hereditario* cuando el paciente afectado puede incluirse en un síndrome ya definido, como es la poliposis adenomatosa familiar (PAF), el cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNP) y otras variantes con menos penetrancia, lo que supone menos del 10% (9).

Dentro de las formas esporádicas, intervienen en la patogénesis factores ambientales y genéticos. En más del 90% de los casos, la lesión precursora del CCR es un pólipo adenomatoso, por lo que se considera que el adenoma es el factor predisponente mejor conocido de esta neoplasia.

Según han demostrado numerosos estudios, los *factores de riesgo* de CCR son la edad, la alimentación, la obesidad, la ingesta de alcohol y el tabaco (10). Así, el riesgo es mayor en paciente con edad superior a los 50 años; un consumo de carne roja más de dos veces al día incrementa el RR a 1,8; aumenta el riesgo casi el doble en pacientes con índice de masa corporal (IMC) mayor a 32,5; en cuanto al alcohol, el RR es de 1,9 en consumidores de más de 14 unidades al mes; fumadores de más de 30 cigarrillos diarios tienen un RR de 2,3. Betes y cols., en un estudio con más de 2.000 pacientes, concluyen que la edad, el sexo y el IMC en un análisis multivariante son factores predisponentes independientes de adenomas avanzados, permitiendo la selección de candidatos para cribaje con colonoscopia (11).

Por otro lado, hay que señalar que la acumulación de las mutaciones genéticas asociadas al cáncer es un proceso de larga evolución que requiere por término medio 10 años para que una lesión precursora desarrolle un cáncer. Es conocido el modelo secuencial de carcinogénesis, descrito por Morson (12,13), según el cual en el desarrollo de los pólipos adenomatosos, en primer lugar se producen las mutaciones en el gen supresor tumoral APC (*adenomatous polyposis coli*), posteriormente las mutaciones oncogénicas k-ras, y en último término aparecen las mutaciones del p53 y la deleciones del cromosoma 18q (14) (Fig. 1).

Actualmente los conocimientos genéticos permiten identificar eventos específicos y marcadores potenciales de riesgo a nivel individual (Tabla I); así, se postulan tres mecanismos que juegan un papel clave en la carcinogénesis colorrectal (15).

1. La activación de los oncogenes (mutaciones de *k-ras*).

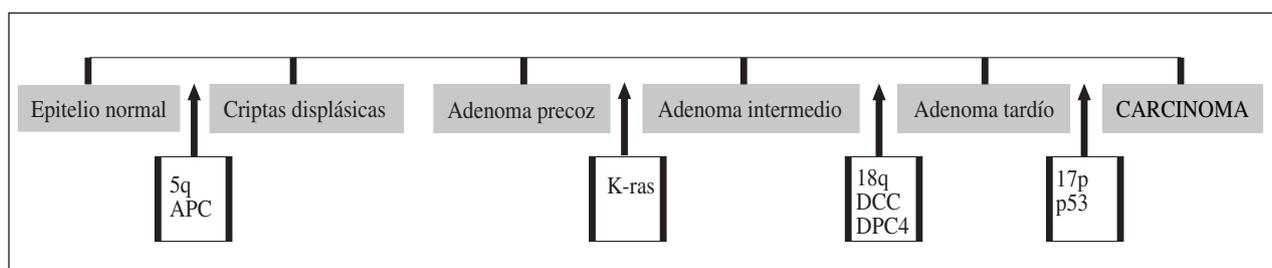


Fig. 1. Carcinogénesis de colon. Secuencia adenoma-carcinoma "vogelgram".

TABLA I
GENES MUTADOS EN EL CÁNCER DE COLON

Gen	Función del gen	% Ca. de colon con genes mutados	Enfermedad si se hereda el gen mutado
APC	↓ apoptosis control del ciclo celular Pérdida adhesión cel-cel Inestabilidad cromosómica	80%	Poliposis adenomatosa familiar (PAF)
K-ras	Transducción intracelular de las señales de crecimiento	50%	Ninguna conocida
P53	Detención del ciclo celular para reparar mutaciones	75%	Síndrome de Li-Fraumeni
DCC	Adhesión celular	70%	Ninguna conocida
MMR ADN	Reparar mutaciones de corta longitud del ADN que surgen de errores durante la división celular	15%	CCNPH

2. La inactivación de los genes supresores tumorales (gen APC, las mutaciones del p53 y DCC deleted-in-colon-cáncer).

3. La inactivación de los genes reparadores de las alteraciones del DNA (hMLH1 y hMLH2).

Estos avances podrían aplicarse en las estrategias de cribado del CCR; los marcadores moleculares son herramientas prometedoras en la detección de grupos de riesgo, y permitirían reducir los costes económicos del *screening* y de seguimiento.

La secuencia displasia-carcinoma en la enfermedad inflamatoria intestinal comparte algunas alteraciones moleculares descritas arriba (16). Las mutaciones APC, que señalan el inicio de adenomas esporádicos, ocurren en un periodo más tardío en las neoplasias asociadas con colitis ulcerosa; por el contrario, las mutaciones de p53 suceden en la mucosa con colitis antes de identificar la displasia histológica. Esto sugiere una vía molecular alternativa para la carcino-

génesis en caso de inflamación crónica del colon, si bien la displasia parece el denominador común.

Teóricamente la prevención del CCR podría dirigirse a un nivel molecular interfiriendo en la carcinogénesis modificando el entorno, la dieta o empleando agentes químicos. Se han identificado muchas sustancias denominadas “quimiopreventivos” potenciales, clasificadas como agentes bloqueantes o supresores del cáncer según el lugar donde ejerzan su acción en las distintas etapas de la carcinogénesis. Los biomarcadores de la carcinogénesis son moléculas cuantificables implicadas en los eventos fisiológicos o patológicos que acontecen entre la exposición a carcinógenos exógenos o endógenos y el consecuente desarrollo del cáncer (17,18) (Fig. 2). Los biomarcadores pueden ser el resultado de un proceso continuo como el aumento de la masa celular, o de un suceso aislado como una mutación genética. Permiten diagnosticar cambios muy precoces asociados con el desarrollo del cáncer antes de que aparezca el tumor o incluso los pólipos. A diferen-

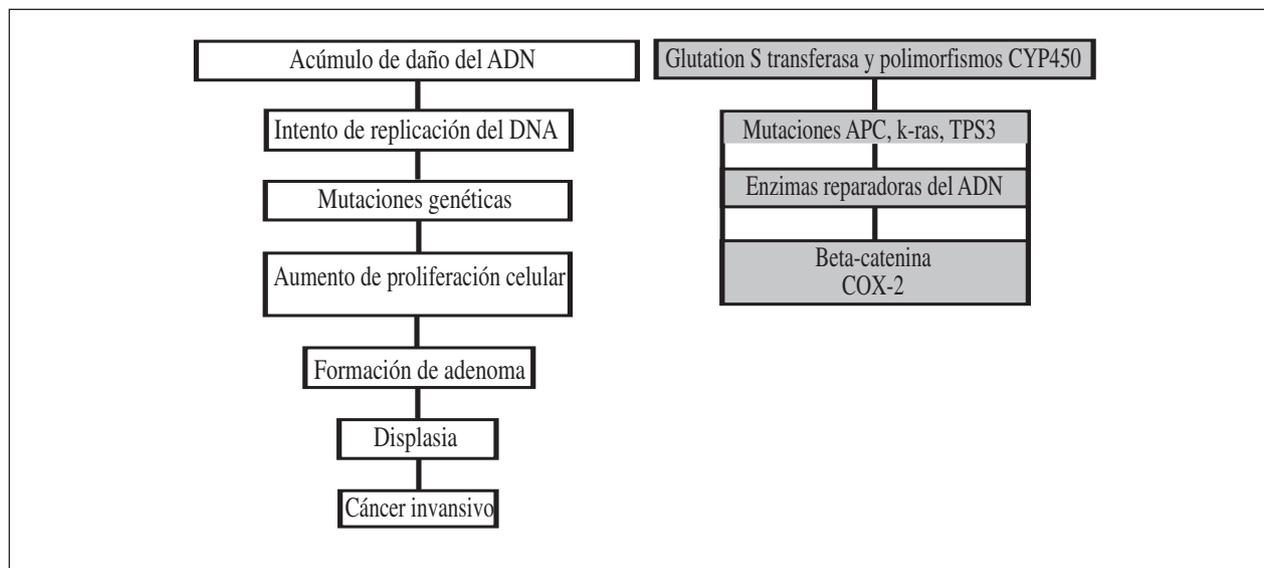


Fig. 2. Carcinogénesis y puntos de obtención de biomarcadores.

cia de los marcadores histológicos, como es la presencia de una displasia de alto grado, los biomarcadores moleculares pueden detectarse en la sangre o las heces, evitando así la toma de biopsias. Estos biomarcadores se pueden detectar mucho antes que los cambios histológicos y son, a menudo, cuantitativos, reduciendo las variaciones inter-observador (19,20).

Los biomarcadores de riesgo podrían emplearse para identificar aquellos individuos con un riesgo alto de desarrollar un cáncer colorrectal. Indican un riesgo superior a la media, pero no predicen enfermedad precoz en un individuo en particular. Es muy improbable que se pueda descubrir un biomarcador con una capacidad del 100% de predecir el cáncer, sin embargo se está investigando mediante nuevas técnicas como la espectrometría de masas, la aplicación clínica de ciertos biomarcadores. Dada la complejidad molecular subyacente en la carcinogénesis colorrectal, se han propuesto varios biomarcadores potenciales: la familia de las Glutathion S-transferasas o los defectos del gen APC. La naturaleza en cascada del proceso de carcinogénesis y los distintos pasos que en ella están implicados, hace que sea muy difícil identificar biomarcadores aislados; por eso se habla de familias de transferasas.

Es importante tener presente que en el manejo clínico, no todos los pacientes identificados como de riesgo mediante biomarcadores van a desarrollar cáncer de colon. Identificar a aquellos con un riesgo por encima de la media podría tener consecuencias dramáticas psicosociales e incluso problemas referentes a seguros de vida o cobertura sanitaria. Los biomarcadores identificarían individuos que se podrían beneficiar de los métodos de seguimiento como colonoscopias programadas. El poder valorar estos marcadores en muestras o tejidos que no sean la biopsia de la mucosa del colon (p. ej. heces) les confiere una especial utilidad como herramienta de cribaje de la población general.

Estos aspectos epidemiológicos y fisiopatológicos apuntan la necesidad de implantar un programa de detección precoz del CCR en el ámbito nacional, avalado por varias razones (21):

—La morbi-mortalidad del CCR depende fundamentalmente del avanzado estado en el que se diagnostican; los casos de diagnóstico precoz y localizado suponen un aumento de las tasas de curación cercana al 90%.

—La secuencia lesión precursora (pólipo adenomatoso)-CCR es un proceso a largo plazo, con una duración media de 10 años; esta característica peculiar de la biología del CCR le hace ser un candidato ideal para establecer un programa de prevención.

—Dado el envejecimiento de la población, se prevé que en las próximas décadas la magnitud del problema incrementa de forma inevitable tanto en lo que se refiere a número de pacientes como a gasto de salud pública.

Expertos en esta materia consideran que el cribado del CCR podría evitar la muerte atribuible al CCR en más del 80%. Los datos existentes señalan que el programa de *screening* del CCR puede salvar vidas a un coste igual o incluso menor, que en los programas de *screening* de cáncer de mama y cáncer de cérvix. Todavía existen una serie de cuestiones por resolver que

explican el por qué no se ha implantado este *screening* de forma generalizada:

- Cómo será aceptado por la población general,
- Cuál es la edad de comienzo.
- Con qué frecuencia debe realizarse el *screening*.
- Cuáles son las pruebas de *screening* a realizar.

Hasta el momento no se ha demostrado que el *screening* del cáncer colorrectal prolongue la vida con una buena calidad del “año de vida ganado”, sin embargo, la verdadera cuestión es si el *screening* puede reducir la mortalidad (22,23). De acuerdo con los trabajos de Liebermann (24), con un cumplimiento del 100% del programa de *screening* se reduce la mortalidad entre un 66 y un 80% según qué pruebas se realicen.

En cuanto a las dudas sobre la motivación de la población para un *screening*, los resultados del grupo noruego de prevención del cáncer colorrectal (NORCAP) son esperanzadores ya que consiguen un seguimiento de 68% para la sigmoidoscopia y del 65% para el estudio combinado de sangre oculta en heces (SOH) y sigmoidoscopia. En general, la aceptación de un programa de este tipo depende de distintos factores: situación socio-económica y sanitaria de la población a estudio, la actuación de las autoridades sanitarias, aseguradoras y de los médicos, etc. (25).

La cuestión sobre qué técnicas emplear para el *screening* no está aclarado en la actualidad, y se barajan varias opciones, a saber:

1. Sangre oculta en heces (SOH) seguido de pruebas de imagen con radiología y/o endoscopia (sigmoidoscopia/colonoscopia o sólo colonoscopia).
2. Sigmoidoscopia.
3. Sigmoidoscopia seguido de enema opaco o colonoscopia.
4. Sigmoidoscopia con colonoscopia.
5. Sólo colonoscopia.
6. Colonoscopia virtual seguido de colonoscopia “real”.

Los estudios publicados para elegir correctamente entre este arsenal de pruebas diagnósticas (26), se decantan por dos programas:

- SOH anual junto con colonoscopia/sigmoidoscopia.
- Colonoscopia una o dos veces a lo largo de la vida.

Ambas comenzando a los 50 años, probablemente sean las combinaciones más coste-eficaces para un diagnóstico precoz y tratamiento de la neoplasia colorrectal. Ensayos clínicos controlados aleatorizados bien diseñados así como estudios casos-control han aportado evidencias de la eficacia del estudio de SOH junto con la sigmoidoscopia flexible como métodos de *screening*, señalando no obstante que ambos métodos son menos sensibles que la colonoscopia en la detección de la neoplasia colorrectal (27,28). Aun combinando ambos métodos (SOH y sigmoidoscopia) siguen siendo menos sensibles que la colonoscopia (29,30). Esto ha despertado un creciente interés en la colonoscopia como primer método de *screening* en los pacientes de riesgo medio. Además, los trabajos de Kiesslich (31) han demostrado la importancia del diagnóstico mediante cromoendoscopia de lesiones planas y deprimidas dada su alta tasa de invasión submucosa incluso en los de pequeño tamaño. Se considera que hasta un

40% de los casos de cáncer avanzado provienen de una lesión deprimida, resaltando la importancia de aumentar el rendimiento diagnóstico de la colonoscopia mediante colorantes vitales y magnificación.

La *colonoscopia virtual* es una opción muy atractiva sin embargo ni está disponible en la práctica diaria ni está exenta de desventajas (32,33). Requiere más de 30 minutos de dedicación por un radiólogo experimentado; la preparación del colon es la misma que para una colonoscopia; ante la sospecha de hallazgos positivos se requiere la realización de colonoscopia. Además existe una gran variación inter-observador y en el caso del cáncer de colon su baja prevalencia podría explicar la baja sensibilidad de esta prueba, especialmente en lesiones planas de la mucosa. Con estos datos es fácilmente deducible que por el momento la colonoscopia virtual es más cara y menos coste-efectiva que la colonoscopia convencional. La colonoscopia virtual podría tener un papel en aquellos pacientes con obstrucción del colon, con colonoscopia incompleta por distintos motivos, y en los pacientes no candidatos a la colonoscopia con fibra óptica. Quizás sea pronto para incorporar la colonoscopia virtual en un programa de *screening* o de seguimiento (Rex, 2003). En el futuro, el empleo conjunto de la colonoscopia virtual y los marcadores biológicos, o junto con contraste radiológico podría aumentar la sensibilidad de esta técnica radiológica (34).

CRIBADO

El *cribado de masas* requiere estudios de evaluación y coste-efectividad, así como un control por parte de las autoridades sanitarias.

El *cribado oportunista* es el que se aplica a nivel individual, cuando la estrategia diagnóstica es propuesta por el médico a un paciente asintomático con el objetivo de descartar la enfermedad en cuestión. En adelante, nos referiremos al cribado de masas.

En España, en el año 1988 se presentó un informe-proyecto para determinar un sistema de acción concertada de coordinación y mejora de las medidas de control del cáncer colorrectal a nivel europeo (35). Durante los últimos cinco años se han elaborado una serie de recomendaciones para el cribado del CCR en Estados Unidos de la mano de la *American College of Gastroenterology* (ACG) (36,37); una organización de más de 7000 gastroenterólogos, además de otros profesionales de la salud con especial dedicación a las enfermedades del aparato digestivo. Las reuniones de consenso (38,39), foros (40) y simposios celebrados tanto en EE.UU. como en Europa, han pretendido unificar criterios en la elaboración de unas guías clínicas de la prevención del cáncer de colon, ardua labor en nuestro continente por la existencia de sistemas de salud heterogéneos, escasos estudios coste-beneficio, inadecuado seguimiento de los pacientes que han participado en estudios de cribado como es el caso de Alemania (41), o el Reino Unido (42), lo que implica la ausencia de datos en cuanto a efectividad y consecuencias de la aplicación de un programa de detección precoz.

La necesidad de actualizar estas recomendaciones ha propiciado el acuerdo de varios grupos de trabajo tanto de Norteamérica como de Europa, así como revisiones de organizaciones como la *Cochrane Library*.

Así las recomendaciones del cribado se clasifican en función del riesgo de padecer CCR, ofreciendo varias alternativas a discutir con el enfermo (43). Se considera la edad de 50 años como límite a partir del cual conviene estudiar a los pacientes de riesgo medio. Este corte de edad ha sido estudiado por Thomas Imperiale y cols. (Imperial, 2002) concluyendo que es muy baja la prevalencia de CCR en los pacientes de 40 a 49 años, siendo necesario hacer estudios a 250 pacientes para detectar un cáncer en este grupo de edad.

—*Cribado de riesgo medio*. Aquellas personas mayores de 50 años se consideran de riesgo medio si no tienen otro factor de riesgo de CCR que la edad (44).

- Estrategia de cribado elegida: *colonoscopia cada 10 años*.

Si bien no existen ensayos controlados aleatorizados ni estudios casos-control que demuestren la efectividad, las líneas de evidencia científica sugieren que la colonoscopia es la prueba de prevención de CCR más efectiva disponible. Casi el 40% del CCR en EE.UU. se localiza proximal al ángulo esplénico, apreciando en los últimos años una desviación de la incidencia del cáncer hacia el colon proximal (45,46). Aunque no se conocen estudios observacionales que determinen el intervalo de las colonoscopias en los pacientes de riesgo medio, el periodo de 10 años ofrece varias ventajas frente a otras estrategias de cribado: permite un mayor intervalo de "protección", asegurando también un mayor cumplimiento; permite realizar un diagnóstico y tratamiento en la misma sesión, evitando así la pérdida del seguimiento de los pacientes, reduciendo los costes indirectos (pérdida de horas de trabajo,...); el empleo de la sedación durante la colonoscopia mejora la percepción que recibe la sociedad de las pruebas para el cribado del CCR.

Por otro lado, el cribado mediante colonoscopia tiene importantes implicaciones en el seguimiento post-polipsectomía, ya que a los individuos de riesgo medio con uno o dos adenomas tubulares se les puede programar la primera revisión a los 5 años, y para la mayoría del resto de los pacientes con adenomas a los 3 años.

- Estrategia alternativa: *sigmoidoscopia cada 5 años con SOH anual*.

La sigmoidoscopia ofrece ventajas: más barata, habitualmente se realiza con una preparación más sencilla, no requiere sedación y en algunos países puede hacerla el médico de cabecera. En nuestra experiencia la sigmoidoscopia ha sido sustituida por la colonoscopia en todos los casos, quedando a buen criterio del médico endoscopista la decisión de completar el estudio del colon hasta el ciego. El periodo ideal de revisión todavía permanece incierto, aunque los 5 años recomendado parece adecuado.

- La *SOH* es la única prueba de diagnóstico precoz que ha sido estudiada en ensayos clínicos aleatorizados y controlados.

Algunos autores abogan por retirar esta estrategia, ya que tiene una sensibilidad muy baja y en la mayoría de los pacientes con adenomas será negativa.

• *Enema opaco*: sólo debe emplearse con la técnica de doble contraste, aunque persiste su baja sensibilidad para diagnosticar pólipos.

La ACG no recomienda el enema opaco de doble contraste como técnica de *screening* de primera elección en las personas de riesgo medio.

—*Cribado en pacientes de alto riesgo*: se refiere a las familias con síndromes muy inusuales como la poliposis adenomatosa familiar (PAF) y el CCR no polipósico hereditario, y a individuos con historia familiar que no cumple los criterios definidos para esos síndromes.

Aunque los pacientes con estos síndromes padecen un riesgo elevado de sufrir CCR, no sobrepasan el 1-2% del total. Otros grupos de riesgo son: aquellos con una historia personal de CCR o de adenomas; aquellos con colitis ulcerosa o colitis de Crohn.

1. *PAF*. A los hijos de los pacientes con PAF se les debe realizar una sigmoidoscopia anual comenzando a los 10-12 años; después cada 2 años comenzando a los 25 años de edad; cada tres años desde los 35; a partir de los 50 años se hará cribado según las guías para los individuos de riesgo medio (47-49). Si aparecen pólipos se debe realizar una colectomía programada (50). Los familiares de mayor edad que no hayan sido estudiados, deben estudiarse con una colonoscopia total. El cribado continuará hasta los 40 años, y a partir de entonces, un seguimiento como una persona de riesgo medio. Se hará un estudio genético del gen APC, lo que permite identificar la mutación en el 80% de las familias, y así dirigir el cribado a los pacientes con la mutación.

2. *CCNPH*. Para identificar estas familias se han establecido unos criterios clínicos, ya que la identificación de los pacientes portadores de alteraciones genéticas no siempre es posible (51). Recientemente estos criterios se han ampliado a los llamados Criterios de Ámsterdam II, para intentar corregir algunas limitaciones (52). Los criterios de Bethesda (53) permiten identi-

ficar los individuos en los que se debería descartar la presencia e inestabilidad de microsatélites por la alta probabilidad de sufrir alteraciones genéticas asociadas al CCNPH. Así, se hará colonoscopia completa a todos los que cumplan los criterios de Ámsterdam (“regla 3-2-1”), comenzando a los 20-25 años, cada 2 años, hasta los 40 años, y después anual. Como en la PAF, se hará estudio genético pero a diferencia de aquella, las mutaciones sólo se detectan en la mitad de los casos. Se debe hacer estudio de la inestabilidad de microsatélites en tejido tumoral de un caso de la familia en cuestión, aunque la sensibilidad de esta prueba es sólo del 80% (54, 55). En las mujeres debe recomendarse cribado de cáncer de endometrio y de ovario.

3. *Personas con una historia familiar positiva que no cumple los Criterios de Ámsterdam para CCNPH* (Tabla II).

4. *Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de larga evolución*.

Los pacientes con colitis ulcerosa (izquierda o pancolitis) o colitis de Crohn (que afecta a más de una tercera parte del colon) de larga evolución deberán someterse a una colonoscopia con biopsias cada 10 cm de todo el colon. Si no hay displasia se repetirá tras 1-2 años. Si hay displasia indefinida, repetir al año. Si la displasia es de bajo grado, se planteará la colectomía; si es de alto grado, se hará colectomía urgente.

5. *Pacientes con antecedentes personales de pólipos adenomatosos. Seguimiento*.

Cuando en la sigmoidoscopia de cribado se identifiquen pólipos, es obligada la colonoscopia total en busca de lesiones sincrónicas (56); en caso de pólipo hiperplásico, no es necesario ya que se considera que los pólipos hiperplásicos distales no suelen indicar una prevalencia aumentada de adenomas proximales con patología avanzada (mayor de 1 cm, adenoma vellosos, adenoma con displasia de alto grado o cáncer invasivo). Es discu-

TABLA II
RECOMENDACIONES PARA CRIBADO DE CCR SEGÚN EL RIESGO FAMILIAR

<i>Situación</i>	<i>Riesgo de CCR</i>	<i>Edad al inicio</i>	<i>Prueba</i>	<i>Intervalo</i>
Población general	6%	50	Colonoscopia Sigmoidoscopia SOH Enema opaco	Cada 10 años Cada 5 años Anual Cada 5-10 años
Familiares de 2º o 3º con CCR	↑ 1,5	50	Igual que pobl. gral.	
Familiar de 1º con CCR o adenoma diagnosticado con ≥ 60 años	↑ 2-3	40	Igual que pobl. gral.	
Dos o más familiares de 1º con CCR o un familiar de 1º con CCR o adenoma diagnosticado con <60 años	↑ 3-4	40*	Colonoscopia	Cada 5 años
Con riesgo de CCNPH	40-100%	25*	Colonoscopia Estudio / consejo genético	Cada 2 años Anual >40 años
Con riesgo de PAF	100%	10-12	Colonoscopia Estudio / consejo genético	Cada 1-2 años

* o 10 años más joven que el caso más joven en la familia, lo que sea primero.

tido si es necesaria la colonoscopia para el caso de adenomas distales de menos de 1 cm, quizás sería conveniente realizar la colonoscopia si el adenoma pequeño distal aparece en sujetos de edad avanzada o en los que exista una historia familiar de CCR (57,58).

Si existen dudas sobre la amplitud de la polipectomía endoscópica o sobre la correcta valoración de la mucosa del colon, se debe repetir la exploración al cabo de varias semanas o meses (59). Se realizará colonoscopia de seguimiento a los 3 años si:

1. Adenoma mayor de 1 cm.
2. Adenomas múltiples (2 o más).

3. Un adenoma con histología vellosa o displasia de alto grado.

4. Historia familiar positiva de CCR.

Tras una colonoscopia de seguimiento negativa, la siguiente revisión se hará a los 5 años.

CORRESPONDENCIA:

J. A. Ramírez Armengol
Servicio Central de Endoscopia
Hospital Clínico San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. Flanagan W, Le Petit C, Berthelot JM. Potencial impact of population-based colorectal cancer screening in Canada. *Chronic Disease in Canada* 2003; 24 (4).
2. Fuchs C, Giovannucci E. A prospective study of family history and te risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 1669-74.
3. Rauch P, Miny J. Quality of life among disease-free survivors of rectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 15 (2): 354-60.
4. Dominitz JA, Provenzale D. Patient preferences and quality associated with colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (12): 2171-8.
5. Gooszen AW, Geelkerken RH. Quality of life with temporary stoma: ileostomy vs colostomy. *Dis Colon Rectum* 2000; 43 (5): 650-5.
6. Hill G, Groome P. Colorectal cancer screening: a note of caution. *Chronic Disease in Canada*, 2003. p. 24 (4).
7. Van Hout BA. Whom and How to treat: Weighing the costs and effects. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38 (Supl. 239): 3-10.
8. Burt R, Petersen G. Familial colorectal cancer: diagnosis and management. En: *Prevention and early detection of colorectal cancer*, 1996. p. 171-94.
9. Lynch H, Smyrk T. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Cancer* 1996. p. 1149-67.
10. Cheng T, Huang AT. Colorectal cancer incidence differs within ethnic chinese. *Gastroenterology* 2003; 125 (6): 1913-4.
11. Betes M, Muñoz-Navas MA. Use of colonoscopy as a primary screening test for colorectal cancer in average risk people. *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (12): 2648-54.
12. Morson BC. Major Problems in Pathology. In: *The pathogenesis of colorectal cancer*. Philadelphia: W.B.S. Company, ed, 1978.
13. Vogelstein B, Fearon E. Use of restriction fragment length polymorphisms to determine the clonal origin of human tumors. *Science* 1985; 227 (4687): 642-5.
14. Fearon E, Vogelstein A. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-67.
15. Chung D. The genetic basis of colorectal cancer: insights into critical pathways of tumorigenesis. *Gastroenterology* 2000; 119: 854-65.
16. Friedman S, RP H. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 820-6.
17. Garcea G, Sharma RA. Molecular biomarkers of colorectal carcinogenesis and their role in surveillance and early intervention. *European Journal of Cancer* 2003; 39: 1041-52.
18. Zhang YW, Ding LS. Reg gen family and human diseases. *World Journal of Gastroenterology* 2003; 9 (12): 2635-41.
19. Bretthauer M, Skovlund E. Inter-endoscopist variation in polyp and neoplasia pick-up rates in flexible sigmoidoscopy screening for colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38 (12): 1268-74.
20. Rex DK, Cutler CS. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997; 112: 24-8.
21. Westcott EDA, Windsor ACJ. Can we improve the outcome of colorectal cancer by early diagnosis? *Postgraduate Medical Journal* 2002; 78: 255-6.
22. Lieberman D, Atkin W. Review article: balancing the ideal versus the practical-considerations of colorectal cancer prevention and screening. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19 (Supl. 19): 71-6.
23. Helm, J. and J. Choi, Current and evolving strategies for colorectal cancer screening. *Cancer Colon* 2003; 10 (3): 193-203.
24. Lieberman D. Cost-effectiveness model fr colon cancer screening. *Gastroenterology* 1995; 109: 1782-90.
25. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal Cancer Screening: scientific review. *JAMA* 2003; 12 (289): 1288-96.
26. Sung JJ, Chan FK. Screening for colorectal Cancer in Chinese: Comparison of fecal occult blood test, flexible sigmoidoscopy and colonoscopy. *Gastroenterology* 2003; 124 (3): 608-14.
27. Hardcastle JD, Chamberlain JO. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472-7.
28. Mandel JS, Church TR. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 1603-7.
29. Ullah N, Qureshi K. Small early tubular adenomas and mixed colonic polyps found on screening flexible sigmoidoscopy do not predict proximal neoplasia in males. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (23): 246-51.
30. Pinsky PF, Schoen RE. Predictors of advanced proximal neoplasia in persons with abnormal screening flexible sigmoidoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1 (2): 103-10.
31. Kiesslich R, von Bergh M. Chromoendoscopy with indigocarmine improves the detection of adenomatous and nonadenomatous lesions in the colon. *Endoscopy* 2001; 33 (12): 1001-6.
32. Johnson C, Harmsen W. Prospective blinded evaluation of computed tomographic colonography for screen-detection of colorectal polyps. *Gastroenterology* 2003; 125: 311-9.
33. Hellstrom M, Svensson MH. Extracolonic and incidental findings on CT colonography (virtual colonoscopy). *Am J Roentgenol* 2004; 184 (3): 631-8.
34. Marten K, Bremer C. Detection of dysplastic intestinal adenomas using enzyme-sensing molecular beacons in mice. *Gastroenterology* 2002; 122: 406-14.
35. Krief G.d.e.s.B. In: *La prevención del cáncer de colon en España*. Madrid: C.L. Madaus, ed., 1988.
36. Endoscopy A.S.f.G., Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointest Endosc* 2000; 51 (6): 777-82.
37. Lambert R, Provenzale D. Early diagnosis and prevention of sporadic colorectal cancer. *Endoscopy* 2001; 33 (12): 1042-64.
38. Towler BP, Irwig L. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult (Cochrane review). *The Cochrane Library*, 2004 (1).

39. Winawer SJ. OMGE position Statements. Colorectal Cancer Screening and Surveillance. *World Gastroenterology News* 2003; 8 (2) (Supl. 1-8): www.worldgastroenterology.org.
40. Lambert R. Early Diagnosis and Prevention of Colorectal Cancer. The Third European Endoscopy Forum. *Endoscopy* 2002; 34: 244-6.
41. Nehaus H. Screening for Colorectal cancer in germany: Guidelines and Reality. *Endoscopy* 1999; 31 (6): 468-70.
42. Bowles CJ, Leicester R. A prospective study of colonoscopy practice in the UK today: are we adequately prepared for national colorectal cancer screening tomorrow? *Gut* 2004; 53 (2): 277-83.
43. Rex DK, Johnson DA. Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. *American Journal of Gastroenterology* 2000; 95 (4): 868-77.
44. Lieberman D, Weiss DG. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343 (3): 162-8.
45. Rex DK, Rahmani EY. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of Colorectal cancer in clinical practice. *Gastroenterology* 1997; 112: 17-23.
46. Rex DK, Chak A. Prospective determination of distal colon findings in average-risk patients with proximal colon cancer. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 727-30.
47. Cruz-Correa M, Giardiello FM. Familial Adenomatous Polyposis. *Gastrointest Endosc* 2003; 58 (6): 885-94.
48. Giardiello FM, Brensinger JD. American Gastroenterological Association Medical position Statement: hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001; 121: 195-7.
49. Giardiello FM, Brensinger JD. American Gastroenterological Association technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001; 121: 198-213.
50. Nugent KP, Northover J. Total colectomy and ileorectal anastomosis. In: S.A. Phillips RKS, Thomson JPS, ed. *Familial adenomatous polyposis and other polyposis syndromes*. London: Edward Arnold, 1994. p. 79-91.
51. Vasen HF, Mecklin JP. The international Collaborative Study Group on hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 424-5.
52. Vasen HF, Watson P. New clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer proposed by the International Group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453-6.
53. Rodríguez-Bigas MA, Boland CR. A National Cancer Institute workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1758-62.
54. Ivanovich JL, Read TE. A practical approach to familial and hereditary colorectal cancer. *Am J Med* 1999; 107 (1): 68-77.
55. Randall W, Burt R. Colon Cancer Screening. *Gastroenterology* 2000; 119: 837-53.
56. Rubio CA, Jaramillo E. Classification of colorectal polyps: guidelines for the endoscopist. *Endoscopy* 2002; 34 (3): 226-36.
57. Cordero C, Leo E. Utilidad de la colonoscopia precoz para el tratamiento de adenomas que pasan desapercibidos en la primera exploración. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 93 (8): 519-23.
58. Clipp EC, Carver EH. Age-related vulnerabilities of older adults with colo adenomas. *Cancer* 2004; 100 (5): 1085-94.
59. Weller DA, Schutz SM. The norwegian guidelines for surveillance after polypectomy: 10-year intervals. *Gastrointest Endosc* 1997. p. 46 (5).

Tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal

J. CERDÁN MIGUEL, F. JIMÉNEZ ESCOVAR

Departamento de Cirugía. Hospital Universitario San Carlos. Madrid

RESUMEN

Se realiza un análisis de la situación actual del tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal. Con relación al cáncer de colon, se especifica la actitud quirúrgica en función de la localización tumoral así como ante la presencia de posibles complicaciones.

En cuanto al cáncer de recto, se resalta el cambio radical acontecido durante los últimos 20 años, atribuible a la insistencia sobre la necesidad de extirpación del mesorrecto y la incorporación en determinados estadios de tratamiento neoadyuvante.

Un correcto estadiaje preoperatorio, una meticulosa técnica quirúrgica llevada a cabo por cirujanos con dedicación exclusiva a esta patología, estudio estricto por parte del patólogo de la idoneidad de la resección efectuada y matización de la indicación de neoadyuvancia, son los aspectos trascendentales que proporcionarán unos resultados acordes con los estándares de calidad admitidos en la actualidad.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de colon. Cáncer de recto. Cirugía.

ABSTRACT

We perform a study of the present situation on colorectal cancer surgical treatment. There are different options for complex colon carcinoma and the surgical attitude depends, always, on where the tumor is located.

During the past 20 years there has been a radical change in rectum cancer treatment, due to the emphasis on the total mesorectal excision and the incorporation of neoadjuvant treatment in assigned stages.

The most important factors for optimum results according to the standards of the established quality are a correct pre-operative staging, a meticulous surgical technique carried by a surgeon specialized in this pathology, an accurate work by the pathologist of the resection margins and the indication or not of neoadjuvant treatment.

KEY WORDS: Colon cancer. Rectal cancer. Surgical treatment.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es la segunda causa de muerte por cáncer en Europa y en los países occidentales en general (1). En España, el número de nuevos casos por año es de 19.166; esta incidencia es la más alta de todos los tumores cuando se incluyen ambos sexos (2).

La piedra angular del tratamiento del cáncer de colon es la cirugía; la resección del tumor es la única opción curativa y la mejor elección paliativa. Pese a los avances tecnológicos y al desarrollo de nuevas terapias adyuvantes, el pronóstico, en general, no ha sufrido grandes variaciones en las últimas décadas (3). Sin embargo, en estudios llevados a cabo tras implantación

de criterios quirúrgicos rigurosos y efectuados por cirujanos especializados, sí se han encontrado mejoras ostensibles en la supervivencia (4). La implantación de la dedicación exclusiva a esta patología conllevará que la mejora obtenida por determinados grupos o cirujanos, sea generalizada.

A pesar de que los tumores de colon y recto presentan muchas características comunes, como epidemiología, factores etiológicos, patogénesis y anatomía patológica, bajo el punto de vista del tratamiento quirúrgico constituyen entidades absolutamente diferentes, atribuible a la situación anatómica pélvica del recto y las connotaciones funcionales que conlleva la cirugía oncológica radical, sobre todo en lo que concierne a la función

defecatoria. Por esta razón, el estudio del tratamiento quirúrgico debe contemplarse de forma independiente.

CÁNCER DE COLON

EVALUACIÓN PREOPERATORIA

La cirugía del cáncer de colon es una cirugía abdominal mayor con alto riesgo de complicaciones. La valoración preoperatoria debe minimizar estos riesgos.

Los objetivos de la evaluación preoperatoria en la cirugía electiva son la determinación del estado de salud del paciente, la máxima corrección de las patologías de base, la adecuación individual del tratamiento definitivo y la mejoría de los resultados del postoperatorio (5). Se debe atender a los siguientes aspectos.

Evaluación clínica

Básicamente consiste en anamnesis, examen físico, análisis de sangre y pruebas complementarias (radiografía de tórax y electrocardiograma). La evaluación del estado cardiorrespiratorio es fundamental dado que la mayoría de las complicaciones ocurren a este nivel. La diabetes, la hipertensión y la anemia se deben corregir antes de la cirugía; a pesar de que en algún momento se pensó que las transfusiones de sangre se asociaban a un aumento de la recidiva tumoral, actualmente se considera que estos datos carecen de valor y que las consecuencias de no tratar la anemia son potencialmente más graves. Los episodios previos de trombosis venosa profunda y de tromboembolismo pulmonar tienen el riesgo de repetirse en el transcurso de la hospitalización, por lo que es obligatorio adoptar medidas profilácticas específicas como la asociación de heparina y métodos compresivos externos en las extremidades inferiores (6). Una completa valoración nutricional es necesaria pues los pacientes con desnutrición moderada o severa presentan una mayor morbilidad y suelen beneficiarse de soporte preoperatorio.

Evaluación de la diseminación tumoral

Una vez más, es básico realizar un examen físico detallado. En los casos de enfermedad avanzada es posible observar masa abdominal, hepatomegalia, nódulo umbilical, adenopatías o ascitis. Debe ir siempre acompañado de una radiografía de tórax y de una ecografía abdominal o de una tomografía axial computarizada para demostrar, de manera objetiva, la presencia de metástasis.

El sistema genitourinario requiere atención especial, sobre todo en los tumores voluminosos localizados en el colon izquierdo. Dada la proximidad anatómica, dichos tumores pueden comprimir, desplazar o invadir el riñón, el uréter o la vejiga. Ante su sospecha se recomienda la realización de una urografía intravenosa preoperatoria y/o la cateterización ureteral con el fin de disminuir las posibilidades de lesión durante la cirugía.

Otros estudios como la resonancia magnética, la artrografía, la escintigrafía hepática dinámica, los anticuerpos monoclonales o la tomografía con emisión de positrones no son rutinarios y sólo se recomiendan en casos seleccionados.

El antígeno carcinoembrionario (ACE) es el marcador tumoral más utilizado en el cáncer de colon. Su uso principal tiene lugar en el seguimiento postoperatorio de las recurrencias, especialmente de las metástasis hepáticas. Sin embargo, las concentraciones séricas de ACE muy elevadas en el preoperatorio hacen sospechar la diseminación tumoral y son un factor de mal pronóstico (7).

Evaluación de los tumores sincrónicos de colon

La presencia de un tumor sincrónico varía entre el 3 y 9% de los casos y la presencia de adenomas sincrónicos puede llegar hasta un 30%. Por este motivo es indispensable realizar una visualización completa de todo el colon.

El mejor método disponible es la colonoscopia pues es la más sensible de las pruebas y porque permite la toma de biopsias y la extirpación de pólipos alejados de la zona de resección tumoral. Cuando por problemas técnicos, intolerancia del paciente o estenosis no puede completarse el estudio total antes de la cirugía, la exploración debe completarse peroperatoriamente, antes o después de llevar a cabo la extirpación del tumor.

Otra opción es el enema de doble contraste. Su rentabilidad es inferior a la de la endoscopia y dada la posibilidad de realizar una colonoscopia intraoperatoria, su uso dependerá de las disponibilidades y experiencia de cada centro.

La colonoscopia virtual mediante tomografía computarizada es una nueva herramienta en estudio. Esta técnica ha demostrado ser útil en la detección de pólipos del colon con precisiones similares a las de la colonoscopia convencional (8,9). Tiene la ventaja de ser un método no invasivo y de permitir la evaluación de lesiones proximales en pacientes obstruidos (10). Su uso rutinario aún está por definir.

PREPARACIÓN PREOPERATORIA

Preparación del colon

Está indicada en todo paciente candidato a cirugía electiva y en el cual no haya contraindicaciones, como obstrucción. Aunque existe evidencia de que su uso no disminuye las complicaciones (11), es indudable que hace más fácil y "limpia" la intervención, además de que permite la realización de endoscopia intraoperatoria en los casos necesarios. Hay que recordar que la disminución dramática en la sepsis en la cirugía moderna del colon se atribuye a su empleo, sumado al efecto del antibiótico profiláctico.

Existen diversos productos para administración por vía oral, todos con similares resultados, como son los agentes

osmóticos (polietilenglicol), las soluciones electrolíticas, el fosfato de sodio, etc., pero con diferencias en presentación, volumen y precio. La preparación debe ser suspendida en caso de molestias abdominales o distensión. No es necesaria la utilización rutinaria de enemas.

Profilaxis antibiótica

La flora habitual del colon es mixta, con predominio de anaerobios y enterobacterias gram negativas. El principal objetivo de la profilaxis antibiótica es el de reducir la infección en la herida quirúrgica. Su utilidad ha sido demostrada (12) y existen diversos esquemas profilácticos que se adecúan según las disponibilidades y las resistencias microbianas de cada centro. Una dosis preoperatoria es suficiente, pero como mínimo, necesaria. Lo más importante es que los niveles de antibiótico sean óptimos en la herida cuando ocurra la posible contaminación; esto se consigue administrándolo con el suficiente tiempo antes de realizar la incisión, por regla general, durante la inducción anestésica.

Profilaxis tromboembólica

Toda cirugía abdominal mayor se acompaña de un riesgo de trombosis venosa profunda y de tromboembolismo pulmonar. Este riesgo es más alto en los pacientes con cáncer de colon dadas sus características clínicas y la posición en que son colocados durante la intervención (flexión y abducción de los miembros inferiores). La prevención se realiza por dos métodos. El más frecuente es la utilización de heparinas subcutáneas (convencional o de bajo peso molecular) como mínimo desde el día previo a la cirugía; el otro es el empleo de sistemas de compresión en las extremidades inferiores. Existe evidencia de que la asociación de ambos se acompaña de los mejores resultados (6). Al margen del método utilizado, se recomienda la deambulación temprana y la continuación de las medidas antiembólicas durante el postoperatorio.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Como regla general, todo paciente con cáncer de colon debe ser considerado candidato a cirugía (13). En caso de enfermedad metastásica, la resección del tumor aliviará algunos síntomas y cuando este sea irreseccable, la realización de un *bypass* o de una ostomía prevendrá o aliviará la obstrucción. Sólo casos específicos de enfermedad muy diseminada o de pacientes con patologías asociadas que contraindiquen la intervención, serán subsidiarios de otras formas de tratamiento.

Principios quirúrgicos

La cirugía es el factor más importante en el tratamiento del cáncer de colon. Los principios dependen de

si se realiza una intervención con intención curativa o paliativa. En el caso de una resección curativa, se llevará a cabo un procedimiento radical. Esto implica la extirpación tumoral con márgenes adecuados de colon sano, incluyendo la vascularización y las cadenas linfáticas que drenan la zona comprometida; el siguiente paso es el restablecimiento del tránsito mediante una anastomosis intestinal. Una cirugía paliativa consiste en una resección limitada o en una derivación (*bypass* intestinal u ostomía) (14). De la meticulosidad de la técnica quirúrgica dependen gran parte de los resultados, dado que las complicaciones de estas intervenciones son graves, fundamentalmente las derivadas de una fuga anastomótica.

Extensión de la resección

Depende de la localización.

1. *Hemicolectomía derecha*: en el caso de los tumores localizados en el ciego, colon ascendente, ángulo hepático y mitad proximal del colon derecho, se recomienda la realización de una hemicolectomía derecha que se extienda desde los últimos 10 cm del íleon distal hasta la mitad del colon transversal. Esta disección implica la ligadura extensa de los vasos ileocólicos, los cólicos derechos y las ramas derechas de la arteria y vena cólicas medias. Se han descrito resecciones menos amplias para el cáncer de ciego y otras más extensas (incluyendo todo el territorio de los vasos cólicos medios) sin que estas actitudes hayan demostrado diferencias en el pronóstico.

2. *Hemicolectomía izquierda*: para las resecciones de los tumores del colon izquierdo (mitad distal del colon transversal, ángulo esplénico, colon descendente y sigmoide), se debe realizar una ligadura alta (o proximal) de la vena mesentérica inferior e incluir desde este punto la resección del meso. Sin embargo, extensiones menores de las resecciones colónicas (por ejemplo, sigmoidectomía) y del nivel de la ligadura, pueden emplearse o ser necesarios en circunstancias específicas (adecuación intraoperatoria del procedimiento de acuerdo a las dificultades técnicas y a las características del paciente) sin que tampoco se hayan evidenciado cambios en los resultados oncológicos.

3. *Infiltración de estructuras adyacentes*: siempre y cuando la cirugía tenga intención curativa, se debe reseccionar en bloque todo órgano que aparezca infiltrado. Esto incluye estómago, duodeno, bazo, intestino delgado, uréter, vejiga, útero, etc., con el fin de preservar la radicalidad. Cabe anotar que la infiltración a órganos vecinos no siempre se acompaña de metástasis ganglionares y que la aparente infiltración macroscópica puede corresponder tan sólo a inflamación. Todos estos argumentos están a favor de una actitud agresiva durante la cirugía (15,16).

4. *Cirugía paliativa*: está indicada en los casos de metástasis hepáticas múltiples bilaterales, de metástasis pulmonares múltiples y en las diseminaciones intraperitoneales confirmadas por biopsias intraoperatorias.

5. *Resección de metástasis hepáticas sincrónicas:* las metástasis hepáticas sincrónicas susceptibles de resección con intención curativa son pocas. Las metástasis únicas o aquellas múltiples pero cercanas entre sí y próximas a los bordes hepáticos pueden ser extirpadas en combinación con la colectomía. Una resección local de cada metástasis, con margen adecuado, puede ser suficiente. La alternativa es una hemihepatectomía lo que aumenta el riesgo operatorio. Cabe la opción, igualmente válida, de una cirugía "curativa" en un segundo tiempo, tras recuperación del paciente e incluso haber realizado tratamiento quimioterápico.

El mejor pronóstico está asociado al número de metástasis (preferiblemente menor de 4), a los márgenes de resección negativos y a la ausencia de enfermedad extrahepática (17). Dados los avances de la cirugía hepática, las indicaciones de esta cirugía son cada vez mayores siempre y cuando sea realizada por cirujanos expertos, obteniéndose niveles de supervivencia a 5 años en torno al 35-40%.

6. *Manejo de las neoplasias y de los pólipos sincrónicos del colon:* en el caso de un cáncer sincrónico y localizado en otro lugar del colon, alejado del tumor inicial, se recomienda la colectomía total y anastomosis ileorrectal, siempre y cuando las características y el estado del paciente lo permitan. La opción de dos resecciones segmentarias de colon durante la misma intervención es discutible, pero factible, y puede ser una medida útil en casos muy seleccionados.

Más conflictivo es este procedimiento en los pacientes con pólipos sincrónicos. Por un lado, su presencia hace sospechar una mucosa con predisposición a formar neoplasias y por el otro existe la posibilidad de control endoscópico. La actitud debe ser individualizada, en función del número de pólipos y de las posibilidades de control endoscópico.

RESULTADOS DE LA CIRUGÍA ELECTIVA

No existen diferencias en los resultados de acuerdo a la localización, derecha o izquierda, del tumor. La mortalidad operatoria es aquella que ocurre desde el momento de la cirugía hasta los 30 días postoperatorios. Una mortalidad operatoria aceptable debe ser inferior a 7% y la resecabilidad alrededor del 90%. Estas cifras son variables de centro a centro pero es indiscutible y ya demostrado que la dedicación exclusiva a esta patología se acompaña de mejores resultados. Sin embargo los datos estadísticos difieren debido a los criterios de inclusión de los pacientes y a la intención curativa o paliativa de la cirugía.

La morbilidad se ha reducido a lo largo de los años, principalmente relacionada con la disminución de la infección de la herida, secundaria a la preparación preoperatoria del colon y al empleo óptimo de los antibióticos profilácticos. En la actualidad, el nivel de infección varía entre el 2,5 y el 10%. La dehiscencia anastomótica debe ser menor del 5% y no hay evidencia de que esté relacionada con el uso de suturas mecánicas o manuales (18).

La supervivencia de la cirugía potencialmente curativa en el cáncer de colon no ha cambiado en los últimos años. Varía entre el 50 y el 70% a 5 años pero, una vez más, depende de los pacientes incluidos dentro de la estadística presentada. Está relacionada con la edad y es indiscutiblemente peor en los individuos menores de 40 años. En los pacientes mayores de 70 años, a los que se realiza una cirugía curativa, el pronóstico es similar al de los pacientes menores.

Existen diversos factores pronósticos a la cabeza de los cuales se encuentra el estadio de la enfermedad (19), siendo claramente peor en los casos en los que existe compromiso ganglionar. Otros factores como el grado histológico, el contenido celular de ADN, el compromiso vascular o la invasión nerviosa tienen menor impacto pero ayudan a definir las características del tumor. Actualmente se desarrollan estudios genéticos y de marcadores tumorales que permitirán evaluar mejor el comportamiento de la enfermedad, pero cuyo significado exacto no está perfectamente definido.

La presentación clínica del tumor asociada a obstrucción o a perforación empeora los resultados operatorios y la supervivencia.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE COLON OBSTRUCTIVO Y PERFORADO

Estas situaciones representan urgencias verdaderas. La mortalidad peroperatoria de la obstrucción se acerca al 5% y la de la perforación al 31%, si es proximal a la obstrucción (la mortalidad es menor, del 9%, cuando la perforación ocurre a nivel tumoral) (20).

Obstrucción

La mayoría de los tumores obstructivos se encuentran localizados en el colon izquierdo donde el diámetro de la luz es menor, sobre todo a nivel del sigma. Cuando la obstrucción es completa, el tratamiento va dirigido a su rápida resolución para evitar la perforación. Esto se puede conseguir por medio de la cirugía de urgencia o de la colocación de una prótesis endoluminal autoexpandible preoperatoria.

La cirugía de urgencia ofrece varias alternativas. La más rápida consiste en la realización de una ostomía derivativa, usualmente a nivel del colon transverso; se deja para un segundo tiempo la resección tumoral y para un tercero el restablecimiento definitivo del tránsito (aunque estos dos últimos pasos se pueden hacer, en algunos casos, en la misma intervención). La colostomía como cirugía de urgencia no es ideal pero es una técnica fácil y útil en pacientes en muy mal estado. Cada vez es menos utilizada.

Otra opción es la cirugía convencional con lavado intraoperatorio del colon. Es un procedimiento más tedioso, pero evita la necesidad de reintervención y no está asociado a un mayor riesgo de complicaciones. En los tumores obstructivos del lado izquierdo, como alternativa al lavado intraoperatorio, se puede realizar una

colectomía subtotal o total, con anastomosis del íleon al sigma o al recto respectivamente, distales a la obstrucción; esto permite evitar el lavado intraoperatorio pero implica una resección mayor y, a veces, cambios en el hábito intestinal postoperatorio, como el aumento de la frecuencia de las deposiciones.

La tercera opción es la colocación preoperatoria de una prótesis endoluminal autoexpandible. Esta técnica se viene usando desde hace algunos años. Su incidencia de complicaciones varía entre el 5 y el 10% debidas a perforación del colon, sangrado o desplazamiento del "stent". Se aplica por medio de endoscopia y radiología intervencionista. Su uso permite diferir la urgencia, preparar el colon y realizar una cirugía electiva convencional.

Perforación

La perforación puede ocurrir en el tumor o proximal a este, usualmente a nivel del ciego cuando existe obstrucción asociada a una válvula ileocecal competente, como consecuencia de la distensión e isquemia de la pared cólica. La evolución depende de la prontitud con que se realice la cirugía y del grado de sepsis abdominal. La intervención debe ir dirigida inicialmente al control de la infección y posteriormente a la resección del tumor. La decisión de hacer una anastomosis intestinal está supeditada al estado general del paciente y al compromiso séptico abdominal. En un extremo del cuadro clínico se encuentra el paciente con una peritonitis focal sin gran compromiso de su estado general en el cual se puede realizar una cirugía oncológica estándar y en el otro, el enfermo séptico con peritonitis generalizada en el cual está contraindicada una anastomosis intestinal.

CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA Y CÁNCER DE COLON

Desde que se llevó a cabo la primera cirugía laparoscópica de colon en 1991, se han realizado múltiples intentos por demostrar su utilidad en el tratamiento de este cáncer. Experimentos clínicos, estudios comparativos e intentos aislados han concluido que la cirugía vídeo asistida del cáncer de colon es factible. Sin embargo, hasta la actualidad no existe ningún dato contundente que afirme que los resultados de la cirugía laparoscópica igualan, tan siquiera, a los resultados de la cirugía abierta, salvo en el plano estético. No se debe olvidar que los objetivos de la cirugía del cáncer de colon son conseguir una resección oncológica con el mínimo riesgo posible y que proporcione el máximo nivel de curación. Trece años después de su inicio, la laparoscopia en la cirugía del cáncer de colon continúa siendo una técnica experimental y por tanto, sólo admisible dentro de ensayos prospectivos aleatorizados.

CÁNCER DE RECTO

Las peculiaridades anatómicas del recto, "encajonado" en una estructura ósea como es la pelvis y rodeado

de otros órganos importantes tanto en el hombre como en la mujer, confiere unas características especiales al tratamiento de los tumores de esta ubicación, como hemos dicho con anterioridad.

El objetivo fundamental es la radicalidad oncológica, que proporcionará una incidencia mínima de recidivas locorregionales (RLR) y un máximo de supervivencia. Por otra parte, y sin renunciar en modo alguno al anterior, el más elevado grado de preservación funcional, concretado en tres áreas trascendentales: defecatoria, urinaria y sexual.

Y todo ello desarrollado dentro del marco de una escasa morbi-mortalidad, tal como se recomienda en los "estándares" de calidad para esta cirugía por las Asociaciones coloproctológicas, nacionales e internacionales.

Es obligado decir que toda esta preocupación renace en torno a la recomendación por RJ Helad, en 1982, de la extirpación total del mesorrecto (ETM) (21) criterio aceptado paulatinamente en todos los ámbitos quirúrgicos mundiales y que ha conducido a una mejora espectacular de los resultados, condicionado, igualmente, por el convencimiento de que dicha mejora es atribuible a la dedicación exclusiva por parte del cirujano a esta patología (22,23). Este hecho, unido a la creación de equipos multidisciplinarios, ha supuesto un cambio radical en los resultados del tratamiento del cáncer de recto durante las dos últimas décadas.

La profundización en este concepto, la insistencia permanente sobre el plano anatómico adecuado para llevar a cabo la resección (24) y la exigencia de la implantación de unidades adecuadas con dedicación a esta patología, constituye una necesidad ineludible, fuera de toda discusión (25).

Así pues, el cáncer de recto representa una patología sumamente atractiva, no sólo por los aspectos epidemiológicos, etiopatogénicos, diagnósticos y de análisis de los múltiples factores de biología tumoral implicados, sino por el permanente reto que supone para el cirujano la elección del tipo de intervención con el fin de que, con un mínimo de complicaciones, conseguir un limitado número de RLR y un máximo de curaciones o supervivencia, unido, naturalmente a la contribución de la terapia adyuvante y/o neoadyuvante que se considere oportuna. Vamos a exponer las características fundamentales de estos principios.

EVALUACIÓN PREOPERATORIA

La evaluación general preoperatoria en nada difiere de la efectuada en el cáncer de colon, aunque sí es necesario insistir en la necesidad de realizar una colonoscopia completa. El hallazgo de un tumor rectal, sobre todo si es estenosante, no debe disuadir de intentar completar el estudio preoperatoriamente y si no es posible, durante la intervención, con el fin de descartar o diagnosticar tumores sincrónicos o pólipos que serán tratados en el mismo acto quirúrgico.

Dos aspectos, sin embargo, requieren en el cáncer de recto una especial atención, pues pueden condicionar en gran medida la decisión terapéutica a adoptar: estadificación tumoral local y valoración funcional esfinteriana.

Estadificación tumoral

La indicación o no de tratamiento neoadyuvante, posibilidad de resección local o necesidad de cirugías más radicales, se basan en el grado de infiltración parietal, afectación circunferencial del mesorrecto y/o invasión de órganos vecinos. La invasión ganglionar es más difícil de evaluar.

Aunque se admite una sensibilidad de hasta el 80-85% para el tacto rectal realizado por un cirujano experimentado, es evidente que la determinación del grado de invasión debe establecerse de una forma lo más objetiva posible, pues, como hemos dicho con anterioridad, en este dato se basará la indicación quirúrgica y servirá, por otro lado, para una posterior evaluación de los resultados.

Dos son los procedimientos utilizados en la actualidad:

1. Ecografía endorrectal, mediante el sistema uT, uN establecido por Hildebrandt (26). Aunque los resultados son variables, se admite una fiabilidad en torno al 85% para la valoración de T (uT1-uT4); en ocasiones presenta limitaciones importantes para valorar la infiltración de estructuras vecinas (uT4).

Con relación a los ganglios linfáticos "potencialmente" invadidos, los niveles de fiabilidad son menores, estableciéndose esta cifra en el 65-75%.

2. RNM: estas limitaciones, unido a la imposibilidad de llevarla a cabo en tumores estenosantes, ha provocado la incorporación de esta exploración.

Se admiten cifras superiores al 90% de fiabilidad en la determinación de infiltración de estructuras vecinas, aunque su limitación, de nuevo, radica en la evaluación de los ganglios linfáticos.

En definitiva, ecografía endorrectal y/o RNM constituyen dos pruebas imprescindibles en el momento actual para optar por el tratamiento adecuado del cáncer de recto.

A la valoración del grado de infiltración tumoral ha de unirse, indefectiblemente, la determinación de la altura exacta del tumor con relación al margen anal. Esta determinación se efectúa mediante rectoscopio rígido y tacto rectal.

De esta manera, el cirujano que va a realizar la operación decidirá las opciones quirúrgicas adecuadas para cada caso concreto antes de llevarla a cabo, si fuese preciso tratamiento neoadyuvante, debido a la transformación tumoral que se produce e incluso desaparición de forma completa.

Es decir, en el momento de la evaluación inicial, el cirujano debe determinar si el paciente puede ser sometido a cirugía conservadora de esfínteres o por el contrario requerirá una amputación abdominoperineal (AAP). Y este criterio debe ser mantenido posteriormente, sea cual sea el resultado del tratamiento neoadyuvante.

Manometría anorrectal

Ante la posibilidad de conservación esfinteriana tras realizar una cirugía radical oncológica, es preciso cono-

cer la capacidad funcional, pues el riesgo de incontinencia anal provocaría una situación desagradable y con mucha menor calidad de vida que una colostomía. Por este motivo, en casos de riesgo (edad avanzada, cirugía anal previa, antecedentes obstétricos, etc.), merece la pena la realización de un estudio manométrico que nos informe sobre riesgos posibles.

El paciente debe ser consciente de estos riesgos y tener la posibilidad de opinar o decidir sobre el tratamiento a que va a ser sometido.

RADIO-QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA

En otro trabajo de este número monográfico sobre cáncer colorrectal se analiza el papel de la radioterapia asociada a la cirugía en el cáncer de recto, por lo que no podemos detenernos en realizar un estudio exhaustivo del estado actual del problema.

Aun sin conocer si el autor llegará a alguna recomendación "basada en la evidencia", no puedo por menos que reflejar el criterio aceptado por la práctica generalidad de los cirujanos coloproctólogos.

Pretender obtener resultados de significación estadística incontrovertible en el cáncer de recto es sumamente difícil. Me baso para esta afirmación en el hecho de que los resultados de esta cirugía son cirujano-dependientes, como lo demuestra el hecho de que se sigan "aceptando" cifras de recidiva locoregional tan variables como un 3 y un 30%.

Pues bien, la implantación de una técnica quirúrgica adecuada, con una meticulosa ETM, ha permitido rebajar los niveles de recidiva de manera espectacular y sin ninguna duda, por debajo del 10% (22,23).

En consecuencia, poder valorar de forma estricta la repercusión de cualquier tipo de tratamiento neoadyuvante requiere un número adecuado de pacientes, sin lugar a duda elevado, intervenido por un solo cirujano o grupo de cirujanos que tengan estrictamente auditados sus resultados y sean absolutamente equiparables, dentro de los estándares de calidad admitidos en la actualidad con relación a las RLR y que se sitúan en torno al 5%.

Diseñar un ensayo con un número de enfermos homogéneo por cada brazo de estudio para cirugía sola vs cirugía más radioterapia, una perfecta estadificación preoperatoria, pautas idénticas de radio-quimioterapia, técnica quirúrgica homogénea y seguimiento postoperatorio correcto que identifique las recidivas que acontezcan, es extremadamente difícil.

Ahora bien, sin alcanzar las cuotas más exigentes del rigor científico, también resultan evidentes los datos de que disponemos en la actualidad:

1. En los estudios realizados por grupos en los que el nivel de RLR era elevado, la utilización de RT los disminuyó de forma ostensible.

2. En los ensayos llevados a cabo con una técnica quirúrgica estandarizada, la reducción de las recurrencias también ha sido importante.

3. La experiencia personal de los cirujanos que nos dedicamos a esta patología, comprobando una reduc-

ción ostensible de la masa tumoral, lo que al menos facilita la resección quirúrgica de manera significativa, es indudable; la desaparición completa del tumor se sitúa alrededor del 20-25% de los casos. La repercusión a largo plazo con relación a su influencia en la mejora de la supervivencia está por determinar.

Admitido el tratamiento neoadyuvante para tumores uT3 y uT4, falta especificar tipo de radioterapia (ciclo corto o largo) más favorable y si, sobre todo los uT3 pueden subdividirse en función de la invasión circunferencial del mesorrecto, basados en técnicas diagnósticas más precisas (27).

En definitiva, aún admitiéndose criterios generales, tal vez la decisión final sobre si tratamiento neoadyuvante o no, deba cimentarse en la experiencia personal de cada cirujano, tras un riguroso análisis de sus resultados con sólo la realización de un tratamiento quirúrgico correcto (28). No hay que olvidar que, los efectos secundarios de la RT, aún sin ser elevados, tampoco son despreciables (23).

OPCIONES QUIRÚRGICAS EN EL CÁNCER DE RECTO

Un número variable de tumores será irresecable (5-10% según las series); en estos casos será necesaria la realización de una colostomía para evitar la obstrucción. Otras medidas paliativas, como electrofulguración, crioterapia, láser, etc., son valoradas con grados variables de utilidad.

Vamos a analizar, por tanto, las opciones potencialmente "curativas" en este tumor.

Desde que en 1908 Miles estableciese la amputación abdominoperineal (AAP) como procedimiento de elección, esta técnica ha sido considerada como el patrón estándar en relación con el resto de posibilidades.

En efecto, un más correcto conocimiento de las vías de diseminación linfática, intramural y propagación locorregional; progresos técnicos, fundamentalmente perfeccionamiento de las máquinas de autosutura; y mayor dedicación específica de un número de cirujanos a esta patología, ha ido delimitando el valor de otros procedimientos menos agresivos, pero con la misma radicalidad oncológica, permitiendo opciones conservadoras de esfínteres como métodos que proporcionan una mejor calidad de vida al evitar la instauración permanente de un estoma.

La proclamación por Heald en 1982 de la importancia trascendental del mesorrecto (21), ha conducido a su implantación definitiva durante las dos últimas décadas, con la realización de auditorías incluso a nivel nacional que demuestran la mejora ostensible de los resultados (22,23,29). En la actualidad es inconcebible, por tanto, la no aplicación de este criterio, tanto si es posible conservar el mecanismo esfinteriano como si se requiere una AAP.

Analizaremos los aspectos más importantes de las posibilidades quirúrgicas de que disponemos.

CIRUGÍA CONSERVADORA DE ESFÍNTERES

Existen varias opciones para compaginar radicalidad oncológica y preservación funcional, aún conscientes de

que, en mayor o menor grado, la fisiología se va a ver alterada, a veces de forma importante (30).

Resección local

La entendemos como todo procedimiento que implica la eliminación de un segmento rectal de grosor total, no circunferencial, tal como estableciese Lock en 1978 (31).

Dada la escasa morbi-mortalidad de la cirugía radical en la actualidad, la resección local queda limitada a indicaciones muy específicas y siempre como alternativa a una AAP.

En efecto, aún en tumores que no sobrepasan la submucosa (pT1), los porcentajes de metastatización linfática alcanzan hasta el 10-15%, llegando a superar el 30% en caso de afectar la muscular (pT2), por lo que el riesgo de RLR es excesivamente elevado, aún con resultados poco superponibles entre diferentes series. Así pues, la decisión de practicar una resección local debe ser muy meditada y compartida con el propio paciente. En general se admite como susceptibles de este procedimiento los tumores que reúnen los siguientes criterios: tumor móvil, desplazable al tacto, que no sobrepasa la submucosa (uT1), bien o moderadamente diferenciado y hasta tres centímetros de diámetro. En casos seleccionados, estos criterios pueden ser manejados con cierto grado de amplitud (32). En conjunto, aceptando estos condicionamientos, no llegan al 5% los tumores que pueden ser sometidos a resección local.

El procedimiento más utilizado es la resección transanal, de relativa facilidad técnica y escasas complicaciones (32). La microcirugía endoscópica transanal (33) no ha contribuido de forma significativa a la resección de tumores del tercio distal del recto; para localizaciones más altas resulta más adecuada la resección anterior con conservación de esfínteres, por la mayor radicalidad oncológica que conlleva.

Aunque la experiencia de cada cirujano es obligadamente limitada, la evaluación de los resultados de las series más amplias es lo que debe condicionar su utilización. En efecto, si consideramos como indicación los tumores uT1 o uT2, es decir, estadios A de Dukes o I de la clasificación TNM, las recidivas locorregionales deben ser prácticamente nulas, porque de lo contrario, salvo la negativa absoluta por parte del paciente a ser portador de una colostomía permanente, las complicaciones de la cirugía radical en la actualidad, no justifican perder opciones significativas de curación.

Estudiada meticulosamente por el patólogo la pieza de resección, puede ser recomendable el tratamiento radio y/o quimioterápico adyuvante. Por otra parte, el hallazgo de factores de riesgo elevado de RLR, como márgenes invadidos, tumor muy indiferenciado, invasión vascular y/o linfática, y la aparición de alguna adenopatía infiltrada si la profundización en la grasa perirectal ha sido extensa, hará aconsejable la cirugía radical inmediata o, como se ha expuesto con anterioridad, que el paciente sea consciente de los riesgos que asume.

Por otra parte, el seguimiento exhaustivo de los pacientes sometidos a esta intervención puede proporcionar el diagnóstico temprano de recidivas, lo que posibilita la curación mediante una nueva cirugía radical (32).

Resección anterior

El objetivo es realizar una extirpación radical oncológica del cáncer de recto, preservando los esfínteres anales. Está ampliamente comprobado que este objetivo se consigue mediante la extirpación del mesorrecto para abarcar los implantes circunferenciales y respetando márgenes distales que incluyan la posible infiltración distal intramural (34).

Con relación al margen distal en la actualidad se considera adecuado dos centímetros; e incluso, en tumores bien diferenciados, hasta uno se acepta como suficiente (35).

En cuanto a la infiltración circunferencial, conlleva la extirpación del mesorrecto. Ahora bien, aceptado que los implantes sobrepasan 2-3 cm el nivel del tumor, con la resección de hasta 5 cm distales se considera suficientes. En consecuencia, los tumores situados en el tercio proximal, no requieren la extirpación total, sino parcial (36). Esta limitación hace posible la conservación de un manguito rectal que proporciona una buena capacidad funcional mediante anastomosis colorrectal término-terminal, facilitada por la utilización de la técnica de doble grapado (37). La morbilidad es más limitada y excepcionalmente se precisa estoma de protección.

La irrigación previa a la resección y al grapado proporciona el arrastre de posibles células tumorales exfoliadas, con lo que se evitan las recidivas a nivel de la línea de sutura (38).

Los tumores de los tercios medio y distal condicionan la denominada resección anterior ultrabaja (RAUB), lo que conlleva la ETM con anastomosis a nivel del plano de los elevadores e incluso colo-anales, con o sin resección interesfínteriana en los muy distales o con sospecha de infiltración. En estos casos, la realización de un reservorio cólico en "J" (39-41) o de una coloplastia transversal preanastomótica (42), proporciona una más satisfactoria función evacuadora.

No obstante, a pesar de la elaboración de estos reservorios, cierto grado de alteración, sobre todo durante los dos primeros años, puede producirse, consistente en la sensación de tenesmo, mayor número de deposiciones, evacuación incompleta y urgencia defecatoria, cuadro al que se le denomina como "síndrome de la resección anterior". Aun admitiendo que puede acarrear una no muy satisfactoria calidad de vida en determinados casos, la alternativa es la colostomía permanente, generalmente peor aceptada por parte del paciente.

Tras una RAUB es recomendable la realización de un estoma temporal, generalmente ileostomía, para evitar los graves efectos derivados de una fístula anastomótica, entre los que destacan, al margen de una mortalidad elevada, el riesgo de precisar una colostomía permanente.

La preservación del sistema nervioso autónomo es preceptiva para evitar alteraciones urinarias y sexuales (43).

La linfadenectomía radical con preservación neurológica no ha aportado evidencia de mejora de los resultados oncológicos por lo que, la morbi-mortalidad que conlleva, incluso para cirujanos muy especializados, no justifica su instauración de forma generalizada.

Cuando el cáncer de recto infiltra algún órgano vecino, siempre que sea posible, debe efectuarse la extirpación "en bloque", lo que proporciona altos índices de curación. Una vez efectuada la resección radical, el tumor se comporta de manera semejante a como lo haría prescindiendo de dicha infiltración (16).

Amputación abdominoperineal (AAP)

Matizados de forma rigurosa los criterios oncológicos curativos del cáncer de recto, la necesidad de una AAP ha quedado muy reducida. Al margen de problemas técnicos por obesidad, tumores de gran tamaño, pelvis estrechas sobre todo en varones o eventualidades intraoperatorias que así lo aconsejen, su indicación quedaría limitada a tumores ubicados entre 1-3 cm de línea pectinada, con infiltración esfínteriana y en casos de incontinencia fecal o riesgo de establecerse, basados en los datos clínicos y en la exploración manométrica preoperatoria.

Globalmente, aún con cifras muy variables, se admite que la proporción de AAP no debe superar el 40%, criterio establecido, a mi modo de ver, con mucha amplitud. Una valoración estricta de la realidad refleja una cifra en torno al 20% para los cirujanos o grupos dedicados a la cirugía colorrectal y próxima al 10% para los de mayor experiencia.

Y todo ello, naturalmente, sin afectar el nivel de RLR y en consecuencia, de curaciones globales, aspecto que en la actualidad no admite discusión.

Así pues, está perfectamente definido que el cirujano debe planificar una resección oncológica y que, tras la liberación rectal, debe decidir si lleva a cabo una AAP o es factible conservar los esfínteres, sin implicar por ello ningún riesgo sobreañadido.

La sensibilidad de las pruebas actuales, fundamentalmente ecografía endorrectal y RNM, hacen que los casos dudosos sean escasos, aunque el paciente debe saber que, hasta el último momento, el cirujano puede optar por una u otra técnica.

Los casos más extremos pueden plantearse en los tumores del tercio distal, tras ser sometidos a radioquimioterapia preoperatoria. La considerable reducción e incluso desaparición del tumor podría acarrear dificultad para establecer los márgenes adecuados y decidir si puede evitarse la AAP. Por este motivo, en estos casos, el cirujano debe efectuar una detenida exploración previa al tratamiento neoadyuvante; en este momento, deja claramente reseñado el tipo de intervención posible y/o aconsejable, de tal manera que, los hallazgos posteriores no deben hacer variar el planteamiento, salvo que se acepte correr un riesgo elevado de recidivas.

Aunque se han propuesto procedimientos para implantar un nuevo mecanismo esfinteriano (44), su utilización es verdaderamente excepcional.

Realizada la AAP es preciso mentalizar al paciente de que ha adquirido una "normalidad" diferente. Los cuidados de la colostomía constituyen un capítulo ineludible para proporcionarle la máxima calidad de vida ante su nueva situación (45).

Intervención de Hartmann

En determinados casos, bien por condicionamientos técnicos o bien por determinadas características del paciente (mal estado general, riesgo de incontinencia anal, metástasis a distancia, etc.), puede ser aconsejable evitar los riesgos que conlleva una anastomosis ultrabaja, que además requeriría un estoma temporal, pero sin ser precisa una AAP.

En estos casos, seleccionados de forma cuidadosa, puede estar indicada la llamada intervención de Hartmann ultrabajo, mediante la cual se efectúa una resección tumoral oncológica, pero cerrando el muñón rectal al nivel que se requiera y realizando una colostomía definitiva. Se evitan así los riesgos de la anastomosis y la morbilidad del tiempo perineal.

CIRUGÍA DEL CÁNCER DE RECTO POR VÍA LAPAROSCÓPICA

Lo afirmado con relación al colon, se incrementa de forma significativa en lo referente al tratamiento curativo del cáncer de recto por laparoscopia.

Trece años después de comenzada la investigación mediante esta técnica, continúa sin proclamarse ninguna ventaja significativa (tal vez estética y alguna dosis menor de analgesia), con relación a la cirugía abierta; no se ha publicado ningún trabajo recomendándola e incluso, los cirujanos más proclives a su utilización, exigen que se realice exclusivamente en ensayos aleatorizados controlados. Es decir, estrictamente hablando, sólo debe realizarse en el terreno experimental.

Ahora bien, hay que ser conscientes de que esta "experimentación" humana se plantea para comprobar si la cirugía laparoscópica iguala a la cirugía abierta en los aspectos trascendentales que conlleva el tratamiento quirúrgico del cáncer de recto: máxima radicalidad oncológica, que origine un mínimo de recurrencias locales, proporcione supervivencias prolongadas y con una capacidad funcional adecuada. En ningún trabajo, curso ni conferencia sobre el tema he tenido la oportunidad de comprobar que el objetivo de esta experimentación sea superar los resultados obtenidos mediante cirugía abierta.

Cabe, por tanto, preguntarse, si todos los pacientes que son intervenidos de cáncer de recto saben que forman parte de un ensayo clínico; son conscientes de qué se persigue mediante dicho estudio, a través de una información objetiva y meticulosa; y, finalmente, si todos los casos reúnen los requisitos legales exigidos para este tipo de investigación.

Por último, es inevitable plantearse, después de trece años, cuántos más serán necesarios para llegar a una conclusión "estadísticamente significativa".

IMPORTANCIA DEL ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

La valoración del tratamiento quirúrgico del cáncer de recto no finaliza con el mero acto operatorio. Las espectaculares diferencias de resultados en función de quién realiza la intervención obliga a un análisis riguroso de las causas.

Es admitido sin ningún género de dudas que la técnica quirúrgica meticulosa, siguiendo los planos de disección firmemente aceptados, constituye el condicionante fundamental. Pero a la hora de valorar la idoneidad de una resección, es recomendable que se lleve a cabo de la forma más objetiva posible; de alguna manera mensurable, que sirva como patrón a la hora de evaluar resultados a corto y largo plazo.

Pues bien, es aceptado de manera unánime que dicha "valoración" debe realizarla el patólogo, mediante el estudio meticuloso de la pieza quirúrgica (46-48). No nos referimos al amplio análisis y constatación de todos los factores pronóstico reconocidos (grado de diferenciación, tipo histológico e infiltración vascular, linfática y perineural), sino a la valoración "cualitativa" de la resección realizada, lo que conlleva certificación de la extirpación total del mesorrecto mediante la comprobación macroscópica de la integridad de la fascia visceral y estudio meticuloso del margen circunferencial. Ambos parámetros son de trascendental valor pronóstico en la cirugía del cáncer de recto; carecer de su valoración en cualquier protocolo quirúrgico priva de la posibilidad de cualquier otra valoración, al menos con rigor científico, de otros factores implicados, tanto a nivel terapéutico como de biología tumoral.

Estudiar al menos 12 ganglios linfáticos en la pieza reseçada se considera necesario para llevar a cabo una correcta estadificación.

Es lógico que, tras la implantación de la radio-terapia preoperatoria y los llamativos cambios que acontecen, se hayan planteado nuevos sistemas que valoren la respuesta producida (49). La valoración y repercusión de estos sistemas precisa estudios más numerosos y controles más prolongados.

MORBI-MORTALIDAD OPERATORIA

Como en toda gran intervención, pueden surgir complicaciones de orden general, fundamentalmente cardiorespiratorias, en las que no nos vamos a detener.

La complicación más específica es la existencia de una fístula o dehiscencia anastomótica; su presentación adquiere gran trascendencia, por la alta mortalidad que conlleva si se instaura una peritonitis generalizada y por las alteraciones funcionales que acarrea. En un número no despreciable condicionará una colostomía permanente. Su incidencia es variable, aunque se admite que no deben superar el 8% de las

anastomosis, más frecuentes cuanto más próximas al margen anal se realizan.

La instauración de una ileostomía temporal previene de los efectos, por lo que se recomienda en anastomosis bajas y ultrabajas (por debajo de 5-6 cm de línea pectinada).

Las fístulas recto-vaginales tras anastomosis mecánicas son excepcionales.

Por otra parte, las alteraciones urinarias y sexuales ya comentadas, en grado variable, aunque pueden atribuirse a una técnica defectuosa, muchas veces vienen condicionadas por la radicalidad de la extirpación oncológica.

La infección de la herida perineal tras una AAP y las complicaciones de la colostomía, constituyen otro capítulo importante de morbilidad en esta cirugía.

En cuanto a la mortalidad operatoria (30 días postoperatorios), se cifra entre el 1-3%; mortalidades superiores deben ser valoradas escrupulosamente y analizar las causas, presumiblemente, evitables.

Un estudio preoperatorio estricto, intervención quirúrgica correcta y adecuado tratamiento postoperatorio, contribuyen a limitar la mortalidad y adecuarla a los porcentajes recomendados en la actualidad.

SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO

Aunque se analiza en otro trabajo de este número, no es superfluo insistir en su necesidad, por varios motivos, entre los que destacan los siguientes: diagnóstico precoz de recidivas y metástasis que posibiliten una resección curativa, evaluación del tratamiento quirúrgico efectuado y repercusión de los posibles tratamientos adyuvantes, diagnóstico de pólipos y posibles tumores metacrónicos y control de la supervivencia que refleje la idoneidad o no de los procedimientos utilizados (50-52).

RESULTADOS

Dos parámetros fundamentales van a definir los resultados de la cirugía del cáncer de recto: las recidivas locorregionales y la supervivencia.

Recidiva locorregional

Se entiende como recidiva locorregional (RLR) la que acontece en el campo operatorio después de realizarse una intervención curativa. Aunque se han establecido diversas subclasificaciones en función del lugar exacto donde acontece dicha recidiva, en orden práctico tal vez lo más útil es dividir las en dos:

1. Recidiva anastomótica: es la que acontece estrictamente sobre la línea de sutura.

2. Recidiva pélvica: se produce en el campo quirúrgico peritumoral, territorio linfático mesentérico, trayecto de drenajes y herida quirúrgica; puede afectar a todas las estructuras pélvicas.

Constituye un problema de trascendental importancia, ya que, a dichas recidivas se atribuye entre el 20 y 80% de la mortalidad por cáncer de recto. Admitido este hecho, resulta incoherente aceptar cifras de RLR que sobrepasan el 30%, cuando es evidente que, una correcta técnica quirúrgica proporciona cifras muy inferiores, en cualquiera de los casos por debajo del 10% (21-23,53), lo que se ha comprobado incluso en auditorías realizadas a escala nacional (22,23,28).

La dedicación exclusiva o preferente a esta patología, así como la contribución del tratamiento neoadyuvante puede conducir a la obtención de un número de RLR verdaderamente insignificante (54-56).

No obstante, admitida la posibilidad de que surja, el diagnóstico debe hacerse en periodo asintomático, dentro de un programa de seguimiento adaptado a las características del paciente, porcentaje de recidivas de cada cirujano y posibilidades asistenciales de cada centro (50).

Las posibilidades terapéuticas curativas reflejadas en la literatura son muy variables y de difícil interpretación, debido a la diversidad de parámetros valorados y reflejados en cada serie (52). No obstante, merece la pena la valoración individualizada de cada paciente ante la posibilidad de resección, procedimiento que ofrece los mejores resultados, a pesar de su elevada morbimortalidad (57,58).

Cuando la resección no es posible, se han ensayado multitud de tratamientos paliativos, solos o combinados: radioterapia, quimioterapia, electrocoagulación, crioterapia, hipertermia, inmunoterapia, inmunostimulación intraesplénica con IL-2 más interferón gamma y otros, con resultados variables.

Por último, ante la irresecabilidad de la recidiva, es preciso aplicar todas las medidas que contribuyan a incrementar la calidad de vida del paciente, fundamentalmente las encaminadas al tratamiento del dolor (59).

Supervivencia

Como en tantos otros aspectos, la supervivencia publicada en el cáncer de recto a cinco años es sumamente variable, oscilando entre el 30 y el 80%.

La cantidad de variables implicadas hace prácticamente imposible un análisis pormenorizado. No obstante, es ampliamente aceptado que depende fundamentalmente del estadio anatomopatológico y del cirujano que lleve a cabo la intervención. En conjunto, la supervivencia global actual no debe ser inferior al 75% a 5 años.

El esfuerzo multidisciplinario de todos los especialistas implicados debe lograr la mejora de estas cifras en los años venideros.

RECURRENCIA A DISTANCIA

Aspecto tratado en otros trabajos, aunque merece la pena resaltar su importancia y recordar la trascendencia de su diagnóstico precoz. Es cierto que el número de intervenciones curativas, porcentualmente, es limitado. Pero para el paciente al que se le pueda proporcionar, es

trascendental (52). De nuevo es preciso insistir en conseguir un diagnóstico en periodo asintomático, producto de un adecuado programa de seguimiento (50).

ESTÁNDARES DE CALIDAD EN EL CÁNCER DE RECTO

De lo hasta aquí expuesto fácilmente se deduce que, en la actualidad, no podemos limitarnos a reseca el cáncer de recto sin analizar si los resultados se asemejan a los que una cirugía correcta aporta.

La importancia epidemiológica de este tumor y las trascendentales repercusiones en calidad de vida y supervivencia global de un importantísimo número de pacientes, así lo requiere.

Por este motivo, cada vez son más frecuentes los trabajos que insisten sobre los estándares de calidad deseables: técnica quirúrgica evaluada por el estudio metódico de la pieza reseca, número de ganglios extirpados, proporción de intervenciones conservadoras de esfínteres, proporción de fístulas anastomóticas, mortalidad operatoria, análisis final funcional, recurrencias locorregionales y supervivencia, constituyen parámetros trascendentales que deben ajustarse a las cifras expuestas (14,60). Y todo ello gira, de manera incontrovertible, en torno al cirujano; su dedicación a esta cirugía dentro del campo de la coloproctología representa una variable significativa extensamente comprobada. Alcanzar los estándares de calidad exigibles, realizando menos de cinco intervenciones por año, es prácticamente imposible (55,56). Y no alcanzarlos conlleva, lógicamente, no prestar la asistencia sanitaria debida, tal como la concebimos en el momento actual.

COMENTARIO FINAL

Es indudable la importancia del cáncer de colon y recto; su alta prevalencia, tal vez incrementándose, así lo refleja.

Por el momento, el único tratamiento curativo es el quirúrgico. Pero esto no significa que deba ser el cirujano, de forma aislada, el que debe afrontarlo. Antes bien, como queda reflejado, se requiere un equipo multidisciplinario: digestólogos, radiólogos, endoscopistas, oncólogos, radioterapeutas, patólogos, biólogos,... Todos ellos implicados firmemente en obtener los mejores resultados que, no sólo alcancen, sino que superen los estándares de calidad establecidos.

Es preciso insistir en la necesidad de conseguir un diagnóstico precoz. Una vez diagnosticado, el tratamiento quirúrgico debe ser realizado por cirujanos dedicados a esta patología y habituados a efectuar una resección oncológica adecuada, con lo cual se logran cifras reducidas de recidivas locorregionales, parámetro de gran trascendencia para mejorar la supervivencia global.

Todos los profesionales implicados deben ser plenamente conscientes de que es en la primera intervención en la que se decide el futuro del paciente, ya que las posibilidades de resección de una recidiva son mínimas; las opciones de otros procedimientos terapéuticos, limitadas.

Así pues, hasta que los estudios mediante biología molecular puedan aportar nuevos datos que contribuyan a un mejor pronóstico, con terapia neoadyuvante o sin ella, el momento decisivo radica en una primera intervención correctamente realizada. Y el control de dicha idoneidad, a su vez, debe realizarlo el patólogo, atraído y entrenado en esta valoración.

No puedo por menos que identificarme con la aseveración (no sé si protesta) de Phil Quirke: 20 años de datos son suficientes (25).

CORRESPONDENCIA:

Javier Cerdán Miguel
Departament de Cirugía
Hospital Clínico San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

- Rougier P, Mitry E. Epidemiology, treatment and chemoprevention in colorectal cancer. *Ann Oncol* 2003; 14 (Supl. 2): 3-5.
- Vines JJ, Ardanaz E, Arrazola A, et al. Population-based epidemiology of colorectal cancer: causality review. *An Sist Sanit Navar* 2003; 26: 79-97.
- Walker J, Quirke P. Prognosis and response to therapy in colorectal cancer. *Eur J Can* 2002; 8: 880-6.
- Mc Ardle CS, Hole DJ. Outcome following surgery for colorectal cancer. *British Medical Bulletin* 2002; 64: 119-25.
- Escolano F. Reflexiones sobre la valoración anestésica preoperatoria. *Rev Esp Anest Reanim* 2001; 48: 1-3.
- Wille-Jorgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, Borly L. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Colorectal Cancer Group Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004: 1.
- Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem* 2001; 47: 624-30.
- Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt HA, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003; 349: 2191-200.
- Pineau BC, Paskett ED, Chen GJ, Espeland MA, Phillips K, Han JP, et al. Virtual colonoscopy using oral contrast compared with colonoscopy for the detection of patients with colorectal polyps. *Gastroenterology* 2003; 125: 304-10.
- Morrin MM, Farrell RJ, Raptopoulos V, McGee JB, Bleday R, Kruskal JB. Role of virtual computed tomographic colonography in patients with colorectal cancers and obstructing colorectal lesions. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 303-11.
- Guenaga KF, Matos D, Castro AA, Atallah A, Wille-Jorgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Colorectal Cancer Group Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004: 1.
- Platell C, Hall JC. The prevention of wound infection in patients undergoing colorectal surgery. *J Hosp Infect* 2001; 49: 233-8.
- Williams NS. Surgical management of carcinoma of the colon and rectum. En: Keighley M, Williams NS. *Surgery of the anus, rectum and colon*. Vol I. Londres: Ed. Saunders, 1999. p. 1062-118.
- Hohenberger P. Colorectal cancer – what is standard surgery? *Eur J Cancer* 2001; 37 (Supl. 7) S: 173-87.
- Lehnert T, Methner M, Pollock A, Schaible A, Hinz U, Herfarth C. Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer. An analysis of prognostic factors in 201 patients. *Ann Surg* 2002; 235: 217-25.

16. Cerdán J, Díez M, Martínez S, Moreno G, Torres-Melero J, Balibrea JL. Resultados tras resección radical ampliada por carcinoma colorrectal localmente avanzado. *Rev Esp Enferm Dig* 1994; 85: 435-9.
17. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart MH. Clinical score for predicting recurrent hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg* 1999; 230: 309-21.
18. Lustosa SAS, Matos D, Atallah AN, Castro AA. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery. *Cochrane Colorectal Cancer Group Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; 1.
19. Park YJ, Park KJ, Park JG, Lee KU, Choe KJ, Kim JP. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J Surg* 1999; 23: 721-6.
20. Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. *Surgery* 2000; 127: 370-6.
21. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982; 69: 613-6.
22. Marthing A, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedermarck S. Effect of a surgical training on outcome of rectal cancer in the country of Stockholm. *Lancet* 2000; 356: 93-6.
23. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-46.
24. Heald RJ, Moran BJ, Brown G, Daniels IR. Optimal total mesorectal excision for rectal cancer is by dissection in front of Denonvilliers' fascia. *Br J Surg* 2004; 91: 121-3.
25. Quirke P. Training and quality assurance for rectal cancer: 20 years of data is enough. *Lancet Oncol* 2003; 4: 695-702.
26. Hildebrandt U, Feifel G. Preoperative staging of rectal cancer by intrarectal ultrasound. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 42-6.
27. Hermanek P, Heald R. Pre-operative radiotherapy for rectal carcinoma? Has the case really been made for short course pre-operative radiotherapy if surgical standards for rectal carcinoma are optimal? *Colorectal Disease* 2004; 6: 10-4.
28. Simunovic M, Sexton R, Rempel E, Moran BJ, Heald RJ. Optimal preoperative assessment and surgery for rectal cancer may greatly limit the need for radiotherapy. *Br J Surg* 2003; 90: 999-1003.
29. Wibe A, Moller B, Norstein J, Carlsen E, Wiig JN, Heald RJ, et al. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 857-66.
30. Tytherleigh MG, Mortensen NJMcC. Options for sphincter preservation in surgery for low rectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90: 922-33.
31. Lock MR, Cairns DW, Ritchie JK, Lockhart HE. The treatment of early colorectal cancer by local excision. *Br J Surg* 1978; 65: 346-9.
32. Cerdán J. Resección local del cáncer de recto. *Cir Andal* 1997; 8: 413-20.
33. Buess G, Mentges B, Mauncke K, Starlinger M, Becker HD. Minimal invasive surgery in the local treatment of rectal cancer. *Int J Colorect Dis* 1991; 6: 77-81.
34. Read TE, Kodner IJ. Proctectomy and coloanal anastomosis for rectal cancer. *Arch Surg* 1999; 134: 670-7.
35. Williams NS, Dixon MT, Johnston D. Reappraisal of the 5 centimeter rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival. *Br J Surg* 1983; 70: 150-4.
36. López-Kostner F, Lavery IC, Hool GR, Rybicki LA, Fazio VW. Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. *Surgery* 1998; 4: 612-8.
37. Cerdán J, Cantero R, Martínez S, Torres-Melero J, González U, Sanz M, et al. Técnica de doble grapado en anastomosis colorectales. *Cir Esp* 1996; 59: 224-6.
38. Cerdán J, Cantero R, López JA, Talavera P, Cascón A, Balibrea JL. Cáncer de recto: exfoliación celular durante la disección rectal y valor del lavado peroperatorio. *Cir Esp* 1998; 64: 581-3.
39. Lazorthes F, Fages P, Chiotasso P, Lemozy Y, Bloom E. Resection of the rectum with construction of a colonic reservoir and colo-anal anastomosis for carcinoma of the rectum. *Br J Surg* 1986; 73: 136-8.
40. Parc R, Turet E, Frileus P, Mozkowski E, Loygue J. Resection and colo-anal anastomosis with colonic reservoir for rectal carcinoma. *Br J Surg* 1986; 73: 139-41.
41. Lazorthes F, Chiotasso P, Gamogami RA, Istvan G, Chevreau P. Late clinical outcome in a randomised prospective comparison of colonic J pouch and straight coloanal anastomosis. *Br J Surg* 1997; 84: 1449-51.
42. Fazio VW, Mantyh CR, Hull TL. Colonic "coloplasty": novel technique to enhance low colorectal or coloanal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1448-50.
43. Havenga K, Enker WE. Extirpación mesorrectal total con preservación de los nervios del sistema nervioso autónomo. *Clin Quir Norte Am (Esp)* 2002; 5: 873-82.
44. Madoff RD, Baeten CGMI, Christiansen J, Rosen HR, Williams NS, Heine JA, et al. Standards for anal sphincter replacement. *Dis Colon Rectum* 200; 43: 135-41.
45. Cerdán J. Cuidados del paciente colostomizado. *Rev Cancer* 2000; 14: 46-52.
46. Quirke P, Scott N. The pathologists' role in the assessment of local recurrence in rectal carcinoma. *Surg Oncol Clin North Am* 1992; 1: 1-17.
47. Nagtegaal ID, Marijnen CAM, Kranenbarg EK, van de Velde CJM, van Krieken MJM. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma. Not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 350-7.
48. Nagtegaal ID, van de Velde CJM, van der Worn E, Kapiteijn E, Quirke P, van Krieken MJM. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: Clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 2002; 1729-34.
49. Wheeler JMD, Warren BF, Mortensen NJMcC, Ekanyaka N, Kulacoghn M, Jones AC, et al. Quantification of histologic regression of rectal cancer after irradiation. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1051-6.
50. Cerdán J. Seguimiento de los pacientes intervenidos de cáncer colorrectal. *Rev Cancer* 1997; 11: 32-41.
51. Cerdán J, Torres-Melero J, Díez M, Balsa T, Balibrea JL. Tumores metacrónicos colorrectales. *Rev Esp Enferm Dig* 1996; 88: 655-9.
52. Cerdán J. Rescate quirúrgico de las recidivas y metástasis en el cáncer colorrectal. En: Díaz Rubio E. "Libro del año. Oncología 1998". Madrid: Ed Saned, 1998. p. 192-218.
53. Cerdán J. Recidiva locoregional en el cáncer de recto. *Cir Esp* 2003; 73: 64-8.
54. Read TE, Myerson RJ, Fleshman JW, Fry RD, Birnbaum EH, Walz BJ, et al. Surgeon speciality is associated with outcome in rectal cancer treatment. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 904-14.
55. Hermanek P, Hohenberger W. The importance of volume in colorectal cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 213-7.
56. Porter GA, Soskolne CL, Yakimets WW, Newman SC. Surgeon-related factors and outcome in rectal cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 157-67.
57. García-Aguilar J, Cromwell JW, Marra C, Lee SH, Madoff RD, Rothenberger DA. Treatment of locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1743-8.
58. Wanebo HJ, Antoniuk P, Koness RJ, Levy A, Vezeridis M, Cohen SI, et al. Pelvic resection of recurrent rectal cancer: technical considerations and outcome. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1438-48.
59. Esnaola NT, Cantor SB, Johnson ML, Mirza AN, Miller AR, Curley SA, et al. Pain and quality of life after treatment in patients with locally recurrent rectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4361-7.
60. Ortiz H. Estándares de calidad e instrumentación necesaria en la cirugía del cáncer de recto bajo. *Cir Esp* 2003; 74: 321-4.

Factores pronósticos del cáncer de colon y recto

A. ABAD, J. L. MANZANO, S. CATOT, E. MARTÍNEZ-BALIBREA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. ICO Badalona. Barcelona

RESUMEN

La búsqueda de factores *pronósticos* en cáncer va dirigida a establecer una serie de parámetros que permitan predecir una mejor o peor evolución para los pacientes. El objetivo es establecer un diferente manejo del paciente por lo que cobran también gran importancia aquellos factores predictivos de respuesta al tratamiento. En el momento actual, la decisión de tratamiento para la enfermedad locorregional, se basa en el estadio patológico. La evolución de algunos pacientes será distinta a pesar de presentar el mismo estadio, lo que cobra gran importancia en el estadio II en el que es evidente la existencia de un grupo de mal pronóstico. Al lado de los factores clínico-patológicos clásicos como el ya dicho estadio, el grado histológico, el CEA preoperatorio, la invasión linfática y perineural en el estadio II y el número de ganglios afectados en el estadio III, la biología molecular ha permitido el conocimiento de determinados factores moleculares que imprimen un pronóstico distinto. Los más significativos son las mutaciones del gen k-ras, la presencia de inestabilidad de microsatélites y las pérdidas de heterocigosidad en los cromosomas 8p y 18q, que revisten gran importancia para señalar dos pronósticos distintos en el estadio II del cáncer de colon. La información pronóstica se completa con el conocimiento de los llamados factores predictivos de respuesta. En el cáncer colorrectal se trata de genes relacionados con la actividad de los citostáticos activos en esta neoplasia. Así podemos hablar de expresión de genes como en el caso de ERCC1 o de polimorfismos genéticos de los genes XRCC1 y XPD para el tratamiento con oxaliplatino, la expresión de topoisomerasa I para el tratamiento con CPT-11 y la expresión y polimorfismos genéticos de timidilato sintetasa (TS) para el tratamiento con 5-fluorouracilo y capecitabina.

PALABRAS CLAVE: Cáncer colorrectal. Pronóstico. Biología molecular. Factores moleculares.

ABSTRACT

The search of cancer prognostic factors aims to establish some parameters capable of predicting a good or poor prognosis for the patients. The objective is to provide a different treatment to the patient, so factors capable of predicting the therapeutic response are also very important. Currently, the therapeutic decision for the loco-regional disease depends on its staging. The course of the disease will differ in some patients despite presenting the same stage. This is particularly significant at stage II, where the existence of a poor prognosis group is evident. Besides the classical clinical and pathological factors such as staging, tumor grade, preoperative CEA levels, lymphatic and neural involvement at stage II and number of lymphatic nodes involved at stage III, the molecular biology has made possible the identification of certain molecular factors that predict a different prognosis. Among them, k-ras gene mutations, microsatellite instability and loss of 8p and 18q allele are very significant since they determine two different prognosis at stage II of colon cancer. The prognosis information is completed with the knowledge of the so-called response predictive factors. These are genes related with the activity of cytostatic agents that are active in colon cancer. Hence, we can speak about gene expression in the case of ERCC1; XRCC1 and CPD gene polymorphisms for the treatment with oxaliplatin; expression of topoisomerase I for the treatment with CPT-11 and expression and genetic polymorphisms of thymidilate synthase (TS) for the treatment with 5-fluorouracil and capecitabine.

KEY WORDS: Colorectal cancer. Prognostic factors. Molecular biology. Molecular markers.

INTRODUCCIÓN

Consultado el diccionario, “pronóstico” en medicina se define como “juicio del médico acerca de la gravedad y evolución de una enfermedad o lesiones”. De esta manera, el concepto de factores pronósticos ante el diagnóstico de un cáncer colorrectal, se limita a aquellos que en el momento del diagnóstico van a configurar una evolución mejor o peor de la enfermedad al margen del tratamiento. En sentido estricto se trata pues de delimitar factores intrínsecos al tumor que seamos capaces de reconocer y que significan una mayor o menor agresividad tumoral, permitiendo así establecer la necesidad o no de un determinado tratamiento; en el caso del cáncer colorrectal, indicar o no un tratamiento adyuvante post-extirpación del tumor primario. Es evidente, no obstante, que la aplicación de un tratamiento va a modificar la evolución natural esperada y por tanto, el pronóstico previo a la administración del tratamiento. De esta manera también serán factores pronósticos aquellos que nos ayuden a predeterminar cuándo un paciente va a beneficiarse o no de una terapéutica, factores que se definen mejor como factores predictivos de respuesta y que cobran gran importancia en la enfermedad avanzada pero también en la enfermedad locorregional. El tratamiento adyuvante del cáncer colorrectal se indica actualmente atendiendo al estadio TNM post-quirúrgico. Es un hecho, que a pesar de recibir el mismo tratamiento, dentro de un mismo estadio, algunos pacientes curarán pero otros recaerán y lo mismo ocurre para los estadios de “buen pronóstico” que no reciben tratamiento. La conclusión es que el estadio clínico no es suficiente para establecer la indicación de un tratamiento adyuvante. Pero, ¿tenemos otra cosa? Es probable que la biología molecular nos proporcione alguna luz al respecto como repasaremos a lo largo de este capítulo.

FACTORES CLÍNICO-PATOLÓGICOS

De los datos clínicos en la historia de un paciente, únicamente la localización en el recto constituye un factor pronóstico desfavorable y así se señala en la mayoría de estudios. El mal pronóstico de la localización rectal frente al colon se corrobora cuando se compara la supervivencia alcanzada después de un tratamiento adyuvante con las de los tumores del colon para un mismo estadio. Respecto al colon, la localización en las distintas partes del mismo ofrece resultados distintos según diversos autores habiéndose señalado como factor favorable el colon derecho, el izquierdo o ninguna localización, aunque en general la localización en colon derecho se considera una localización desfavorable, posiblemente relacionada a factores moleculares que comentaremos más adelante (1,2).

La *edad* se ha señalado como un factor pronóstico a través de la relación que se observa de predominio de tumores indiferenciados (53 frente a 20%) y mucinosos en los pacientes más jóvenes lo que les confiere un peor pronóstico. El análisis de supervivencia según distintos grupos de edad refleja resultados contradictorios (3).

Por otra parte, se ha podido demostrar que el factor edad pierde toda significación cuando se analiza frente a otros factores siendo el estadio en definitiva quien marca el pronóstico independientemente de la edad del paciente (4,5). Así pues la edad no debe ser considerada un factor pronóstico en la actualidad. Aunque en algunos estudios indican una mejor supervivencia para el sexo femenino tampoco se ha demostrado su valor pronóstico de manera significativa (6). La presencia de *síntomas*, al igual que ocurre con la edad estaría bajo la influencia de otros factores pronósticos. Por historia natural, el diagnóstico en pacientes sintomáticos iría ligado a un estado más avanzado de la enfermedad siendo este el verdadero factor. Existe no obstante una excepción que es la rectorragia que puede aparecer en fases tempranas de la enfermedad permitiendo el diagnóstico en estadios iniciales. Una vez más el verdadero factor es el estadio de la enfermedad del que hablaremos más adelante (7). En este sentido es de señalar que el diagnóstico temprano en pacientes asintomáticos mediante la detección de sangre oculta en las heces puede disminuir la mortalidad por cáncer colorrectal en un 13%. Tampoco la duración de los síntomas, aspecto ligado directamente a la evolución del tumor, ha demostrado ser un factor pronóstico significativo. También el tamaño del tumor se ha barajado como posible factor pronóstico aunque no es considerado como tal (5).

Así pues, de toda la información clínica que nos ofrece el paciente en el momento de ser diagnosticado, únicamente y de manera débil la localización del tumor nos da alguna información pronóstica, que como veremos en realidad se halla bajo la influencia de otros factores.

Sin duda la clasificación TNM post-quirúrgica constituye el factor pronóstico más consistente en la totalidad de los estudios y es en el *estadio patológico* en el que todavía hoy basamos la valoración pronóstica de un cáncer colorrectal extirpado y también la indicación de tratamiento adyuvante. La afectación ganglionar representa el principal factor condicionante de la supervivencia. La supervivencia a 5 años, varía desde 70-90% para los pacientes sin afectación ganglionar a 35% cuando existe invasión de los ganglios linfáticos (8). La supervivencia según el estadio post-quirúrgico queda establecida en 90-100% para aquellos tumores que no sobrepasan la capa muscular (pT1-T2), 70% cuando el tumor afecta la serosa (pT3) y entre 50-70% cuando invade estructuras vecinas dependiendo de otros factores (pT4). Como ya se ha dicho el factor más determinante de la supervivencia es la afectación ganglionar que ensombrece de manera muy marcada la esperanza de supervivencia y situándola entre el 50 y el 10% según que el número de ganglios afectados sea de menos de cuatro (N1) o de cuatro o más (N2). La presencia de afectación ganglionar así como el número de ganglios invadidos constituyen el principal factor pronóstico cuando se incluyen en un análisis multivariado. El segundo factor pronóstico relevante es el grado de diferenciación histológica o *grado histológico*. Aunque se ha relacionado con otros factores como puede ser el tamaño del tumor o la misma afectación ganglionar, en la mayoría de estudios se

señala como un factor pronóstico significativo, que mantiene su significación en el análisis multivariado. La *invasión venosa* se ha relacionado con aumento del riesgo de diseminación en cáncer de recto aunque pierde su significación en el análisis multivariado mientras que la *invasión linfática* y *perineural* constituyen factores de mal pronóstico para la recaída local, sobre todo en el cáncer de recto (3,4,9-13).

En el ensayo de quimioterapia adyuvante con 5FU/Levamisole del *North Central Cancer Treatment Group (NCCTG)* y la Clínica Mayo (14), se incluye un análisis de factores pronósticos en 401 pacientes que por su número y homogeneidad es de gran valor. Se incluyen en un análisis multivariado utilizando el modelo de Cox, sexo, edad, localización tumoral, estadio y número de ganglios para el estadio III. Se distingue entre factores pronósticos para recaída y para supervivencia. Los factores pronósticos significativos para la recaída fueron: *localización en colon izquierdo y recto, alto grado histológico (mal diferenciado) y afectación ganglionar* y dentro del *estadio III la afectación de 4 o más ganglios*. Para la supervivencia fueron: grado histológico, estadio y afectación ganglionar, mientras que la *localización del tumor* pasó a ser el *colon derecho*. También el Intergroup incluyó en sus ensayos de adyuvancia el análisis de factores pronósticos, coincidiendo en la *afectación ganglionar* y el *grado histológico* para la recaída y la *localización tumoral* derecha para la supervivencia (15,16).

Otro elemento a tener en cuenta es el *antígeno carcinoembrionario CEA*. Aunque su papel principal se sitúa en el seguimiento de los pacientes, se ha señalado su valor como factor pronóstico de recaída y supervivencia en algunos trabajos. Se ha relacionado con un incremento del riesgo de recaída de 3,2 veces si las cifras preoperatorias superan los 10 ng/ml (17). Otros autores limitan su valor al estadio III y el número de ganglios invadidos (18,19). El análisis más importante incluye 235 pacientes tratados radicalmente de cáncer de colon y sitúa la cifra de 5 ng/ml, la considerada el límite de la normalidad, como determinante de mejor o peor intervalo libre de enfermedad y supervivencia (20). En la tabla I se resumen el conjunto de factores pronósticos clínico-patológicos.

TABLA I

FACTORES PRONÓSTICOS CLINICOPATOLÓGICOS EN CÁNCER COLORRECTAL

Factores clínicos	Localización
Factores patológicos	Estadio patológico
Grado histológico	Invasión linfática y perineural (est. II)
	Nº de ganglios afectos (est. III)
Marcadores tumorales	CEA

FACTORES PRONÓSTICOS MOLECULARES

Los conocimientos sobre la biología del cáncer de colon y recto han progresado ampliamente en la última década. Hemos visto que el pronóstico en cáncer colorrectal se basa en factores clínico-patológicos y también hemos visto que esto no es suficiente. La incorporación al conocimiento del cáncer de los aspectos moleculares del mismo, nos ha permitido identificar un grupo de factores moleculares que pueden ser de gran ayuda a la hora de establecer un pronóstico de recaída después de una cirugía con intención curativa.

La demostración hecha por Vogelstein y cols. (21) de que la activación de ciertos oncogenes como *ras* y la mutación de algunos genes supresores como *p53* se hallan persistentemente en los tumores colorrectales, fue la base para apoyar la idea de que en el desarrollo de adenoma a carcinoma se produce una acumulación progresiva de alteraciones genéticas a lo largo del tiempo. La mayoría de los tumores colorrectales presentan deleciones alélicas siendo las más comunes las localizadas en *5q, 8p, 17p* y *18q*. También la presencia de mutaciones heredadas o adquiridas en el sistema de reparación de ADN (*mismatch repair genes*) se han podido demostrar en la evolución del cáncer de colon y recto como por ejemplo *hMLH-1* y *hMSH-2*.

El gen que aparece más precozmente mutado es *k-ras* que está presente en aproximadamente el 70% de los cánceres y el 40% de adenomas. La influencia pronóstica de esta mutación ha sido ampliamente estudiada con resultados conflictivos y a veces contradictorios (22-36). La mayoría de mutaciones se hallan en el brazo corto del cromosoma 12 y las más frecuentes se encuentran en los codones 12, 13 y 61. Los resultados van desde la demostración estadísticamente significativa del peor pronóstico para la mutación de *k-ras* (24,30,34,36) a la ausencia total de valor pronóstico (32,33,35) con variaciones y matices según el estadio. No obstante, actualmente va creciendo la creencia de que las mutaciones de este gen tienen una influencia significativa en el pronóstico de estos pacientes y en ello ha sido definitiva la publicación de los resultados del estudio RASCAL, metaanálisis de todos los trabajos realizados con *k-ras* y que incluye 3.439 pacientes (37).

Este análisis demuestra que de las 12 mutaciones posibles en los codones 12 y 13, la mutación en el codon 12 consistente en el cambio de glicina a valina tiene un impacto significativo en el tiempo libre de enfermedad ($p = 0,004$) y supervivencia global ($p = 0,008$) (Tabla II). Un estudio de gran interés del *Southwest Oncology Group (SWOG)* muestra que en el estadio II los pacientes con mutación de *k-ras* presentaban un supervivencia a los 7 años significativamente peor con 58 frente a 86% ($p = 0,007$) (31).

Las *pérdidas alélicas en el brazo corto del cromosoma 8 (8p)* se observan en el 50% de los tumores esporádicos de colon y disminuye su tumorigenicidad (38). Su presencia se ha analizado en 508 pacientes en estadio II y III y se ha relacionado con la supervivencia a 8 años y constituye un factor pronóstico altamente significativo para el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia ($p = 0,002$) (39).

TABLA II

VALOR PRONÓSTICO DE LAS MUTACIONES DE k-ras

Ref.	n p	Estadio Dukes	Valor
24	413	A/B/C/D	Peor pronóstico
27	100	A/B/C	Correlación metástasis
28	100	A/B/C	No correlación
29	52	A/B/C	No correlación
30	62	A/B/C	Correlación metástasis
31	229	B/C	Peor pronóstico
32	191	B/C	No correlación
34	20	B2	Peor pronóstico
35	119	A/B/C	No correlación
37 (RASCAL)	3.439	C	Peor pronóstico

Las pérdidas alélicas en el brazo corto del cromosoma 17 (17p) se hallan en el 75% de los casos de cáncer colorrectal (21). En él se encuentra el gen supresor p53, uno de los más importantes genes supresores entre cuyas funciones está la reparación del daño a ADN y la inducción de la apoptosis. Se conoce como el guardián del ciclo celular. La fosforilación de p53 estabiliza la proteína y activa la transcripción de varios genes como p21 que causa la detención del ciclo celular así como genes implicados en la apoptosis como Fas/CD95 y la familia bcl-2. Es evidente que la mutación de p53 que interferirá en esta función, jugará un papel claramente favorecedor de la supervivencia del tumor y por tanto, marcará un mal pronóstico para el paciente. Estudios con al menos 100 pacientes afectados de cáncer colorrectal utilizando anticuerpos monoclonales anti-p53 encuentran correlación con la sobre-expresión de p53 y un peor pronóstico para los pacientes.

Las pérdidas alélicas en el brazo largo del cromosoma 18 (18q) son las más estudiadas. Se encuentra en el 70% de los casos de cáncer colorrectal y en 50% de los adenomas. El 18q contiene 3 importantes genes supresores, el DDC (deleted in colon cancer) y dos genes de la familia Smad, Smad2 y Smad4 (40). Jen y cols. (41) analizaron las pérdidas de heterozigosidad (LOH) de 18q en 145 pacientes en estadio II y III. Los pacientes en estadio II sin LOH tuvieron una supervivencia de 93% a los 5 años frente a tan sólo 54% para los pacientes con LOH. En el estadio III la supervivencia a los 5 años fue de 52 y 38% respectivamente con alta significación estadística en el análisis multivariado (p=0,03). Los autores concluyen que para el estadio II la LOH conforma un pronóstico igual que el estadio III, mientras que la ausencia de LOH los iguala al estadio I (veremos más adelante el interés de la combinación de 8p y 18q) hecho de gran importancia respecto al tratamiento adyuvante. En otro estudio con 144 pacientes (42) se analiza también el posible valor pronóstico de las pérdidas de heterozigosidad de 18q. Los 125 pacientes en estadio II se incluyeron en un análisis multivariado. Los pacientes que presentaron LOH (45%), tuvieron una supervivencia a los 5 años de 42% mientras que los pacientes sin LOH fue de 73% con clara significación estadística (p = 0,007). En este estudio el análisis multivariado demostró que únicamente la localización del

tumor, y LOH en 18q eran factores pronósticos significativos, confirmando los resultados del trabajo de Jen y sugiriendo que la LOH en 18q puede seleccionar a los pacientes en estadio II con indicación de tratamiento adyuvante. Otro trabajo con 151 pacientes confirma el valor pronóstico de 18q en cáncer colorrectal (43) con 94% de supervivencia a los 5 años frente a 66% en el estadio II (p = 0,05) (Tabla III). Otros autores sin embargo no encuentran valor pronóstico de LOH en el cromosoma 18q. En un estudio prospectivo con 5 años de seguimiento, no se encuentra valor para LOH en 18q y en el análisis multivariado se encuentra únicamente valor pronóstico para el grado histológico, la producción de moco, el estadio y la invasión perineural (44). Más recientemente (45) se han publicado los resultados de un estudio en el que se analizan conjuntamente las pérdidas alélicas de 8p y 18q y su valor pronóstico en 180 pacientes con cáncer colorrectal en estadios I y II. Se distribuyen en tres grupos, con pérdidas en ambos cromosomas (L) con pérdidas en un solo cromosoma (L/R) y sin pérdidas alélicas (R). El análisis de la probabilidad de recaída a los 5 años muestra un riesgo de 42% para el grupo L, de sólo 26% para el L/R y de 0% para el grupo R, o sea, sin pérdidas alélicas con una elevada significación estadística (p = 0,0001). Es de señalar que los pacientes en estadio I del tipo L tuvieron un pronóstico peor que los de estadio II del tipo R, con lo que los autores concluyen que las pérdidas alélicas en 8p y 18q tienen un valor pronóstico superior al estadio clínico (Tabla IV).

TABLA III

SIGNIFICADO PRONÓSTICO DE LAS PÉRDIDAS DE HETEROZIGOSIDAD DE 18q

Ref.	Jen (41)	Martínez (42)	Ogunbiyi (43)
n° p	145	144	151
Supervivencia est. II			
LOH+	54%	42%	66%
LOH-	93%*	73%*	94%*
Supervivencia est. III			
LOH+	40%	70%	44%
LOH-	50%	43%	84%*

* p<0,05

TABLA IV

SIGNIFICADO PRONÓSTICO DE LA PRESENCIA DE DESEQUILIBRIO CROMOSÓMICO EN LOS CROMOSOMAS 8p Y 18q EN LOS ESTADIOS I Y II

Desequilibrio	Tipo	n ° p	SLE 5 años* % (IC 95)
Los 2	L	93	58 (47-69)
1 de los 2	L/R	60	74 (61-87)
Ninguno	R	27	100 (80-100)

* p<0,0001. Para el estadio I L peor supervivencia que para el estadio II R (p=0,002)

Otra alteración molecular relacionada con el pronóstico del cáncer colorrectal es la *inestabilidad de microsatélites (MSI)*. Cuando hablamos de MSI nos estamos refiriendo a variaciones en el número de repeticiones de cada microsatélite (microsatélite: di-, tri-, o tetra- repeticiones de nucleótidos en el ADN localizadas frecuentemente entre genes). Esta inestabilidad es causada por fallos en el funcionamiento del sistema de reparación del ADN durante la replicación. Estos errores son normalmente reparados por el sistema a través de genes supresores tales como *hMLH1*, *hMSH2* y *hMSH6*. En los casos de cáncer hereditario no ligado a poliposis (HNPCC) más del 90% de los casos tienen mutaciones en alguno de estos genes. Esto representa sólo el 1-5% de los cánceres de colon pero se ha demostrado que entre 10-15% de los cánceres esporádicos de colon y recto presenta mutaciones en estos genes reparadores y en estos casos se ha demostrado mejoría de la supervivencia para aquellos pacientes que presentan elevada frecuencia de MSI (46,47).

FACTORES MOLECULARES PREDICTIVOS DE RESPUESTA

En la figura 1 se esquematizan los mecanismos de acción de 5FU, OXA y CPT-11 con las vías metabólicas más importantes y los genes implicados en ellas. La expresión de genes y la determinación de los llamados polimorfismos genéticos puede modificar la sensibilidad a estos citostáticos. Un *polimorfismo genético* consiste en una variante genética frecuente en la población (>1%) que a diferencia de la mutación, que es muy poco frecuente (<1%), no constituye patología pero puede modificar la expresión del gen o la función de la proteína para la que el gen está codificando. La existencia de polimorfismos genéticos en los genes implicados en la actividad de 5FU y otros inhibidores de *TS*, el CPT-11 y el OXA abren un interesante campo para la predicción de la respuesta al tratamiento.

En el caso del 5FU el mecanismo más relevante es la

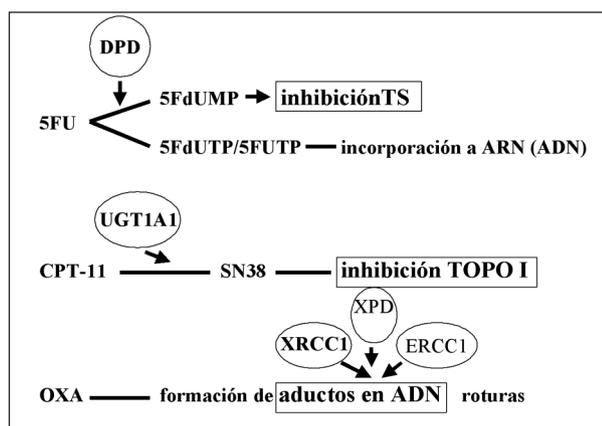


Fig. 1. Citostáticos y mecanismo de acción en cáncer de colon y recto. 5FU: 5-Fluorouracilo; DPD: dihidropirimidín dehidrogenasa; dUMP: deoxiuridín monofosfato; UTP: uridintrifosfato; TS: timidilato sintetasa; Topo-I: topoisomerasa I; OXA: oxaliplatino.

inhibición de la *timidilato sintetasa (TS)* y en ello están implicados la propia *TS* y la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) que actúa en la catabolización de las pirimidinas siendo la responsable del 85% de la desactivación del metabolito activo de 5FU (FdUMP). Otros enzimas como la dihidrofolatorreductasa (DHFR) o la timidina fosforilasa (TP) también intervienen en la actividad de 5FU. Variaciones en la expresión o actividad de los genes relacionados originarán distinta respuesta a 5FU y a los agentes inhibidores de *TS* en general. La *timidilato sintetasa* es un factor determinante de la respuesta a 5FU. Estudios preclínicos han demostrado que la expresión de *TS* es clave para la sensibilidad de las células a 5FU (48) y estudios clínicos han demostrado una mejoría significativa de la respuesta al tratamiento con 5FU en los pacientes con niveles bajos de *TS* (49,50). También se ha podido demostrar que los pacientes sin tratamiento adyuvante y con niveles altos de *TS* tienen un peor pronóstico independientemente del estadio (51,52). Otra aproximación muy interesante a la predicción de respuesta es el análisis de los polimorfismos genéticos que son variaciones en la estructura del gen. Se trata de variaciones germinales y por tanto forman parte de la estructura genética del individuo de manera que no se modifican a lo largo de la vida ni por efecto de los tratamientos. Al ser cambios en el ADN genómico, su análisis se puede realizar a partir de una muestra de sangre con extracción de ADN de los linfocitos, lo que simplifica muchísimo la metodología de la obtención de muestras y se desprende de la necesidad de realizar biopsias. En la mayoría de los casos se correlacionan con la expresión del gen y sobre todo con la conservación de la función o no de la proteína. Es por ello que consideramos que representan un campo de sumo interés en el camino de la selección del tratamiento por paciente. El gen de la *TS* presenta un polimorfismo en la zona promotora consistente en doble o triple tándem de repetición de 28 pares de bases. Los individuos pueden tener doble repetición en los dos alelos y ser homocigotos para 2 repeticiones, triple repetición en los dos alelos y ser homocigotos para 3 repeticiones o tener 2 y 3 repeticiones y ser heterocigotos. Estudios *in vitro* han demostrado que la triple repetición en los dos alelos comporta niveles de hasta 2,6 más altos de *TS* que para los homocigotos para 2 repeticiones (53). Según el polimorfismo de *TS* pues, los pacientes homocigotos para 2 repeticiones serían más sensibles a 5FU mientras que los homocigotos para 3 repeticiones serían resistentes. Este hecho ha sido demostrado en estudios clínicos para el 5FU (54-57) y también para capecitabina (58) (Tabla V). En el momento actual la *TS* representa el factor pronóstico más consistente en cáncer colorrectal tanto para la enfermedad local/regional como para la enfermedad avanzada.

La *dihidropirimidín dehidrogenasa (DPD)* es la enzima clave del catabolismo de 5FU y se halla normalmente envuelta en la descomposición de pirimidinas endógenas. El 80% del 5FU es catabolizado por DPD en el hígado. El déficit de esta enzima (3-5% de la población) aparte de presentar mayor toxicidad a 5FU, comporta también mayor sensibilidad. La determinación

TABLA V

POLIMORFISMOS DE LA TIMIDILATO SINTETASA (TS) Y RESPUESTA A CITOSTÁTICOS

Ref.	Citostático	nº p	Polimorfismo TS	RO%	p
56	5-fluorouracilo	51	2/2	57	0,02
			2/3	14	
			3/3	8	
57*	5-fluorouracilo	24	2/2	78	<0,05
			3/3	60	
58	Capecitabina	22	2/2	80	0,02
			2/3	10	
			3/3	14	

2/2: homocigotos para 2 repeticiones (niveles bajos de TS); 3/3 homocigotos para 3 repeticiones (niveles altos de TS). * RO+EE

conjunta de los niveles de DPD y TS predice las posibilidades de respuesta a quimioterapia basada en 5FU (59,60). La utilización de inhibidores de DPD puede incrementar la sensibilidad a 5FU (61).

El *CPT-11* es un inhibidor de *topoisomerasa I (TOPO-I)*. Su acción la realiza mediante su activación a un metabolito activo, el SN-38. SN-38 a su vez se inactiva por glucuronidación mediante la acción de la UGT1A1, de la familia de las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT) encargadas de la metabolización de la mayoría de fármacos. Un déficit de UGT1A1 conduce a una disminución en la inactivación de SN-38 y por tanto a una exposición más prolongada lo que conlleva una respuesta distinta a la acción de CPT-11, básicamente un incremento de toxicidad. La expresión de *TOPO-I* en líneas celulares se ha investigado como potencial marcador predictivo de la respuesta a CPT-11. La expresión de TOPO-I por inmunohistoquímica en pacientes afectados de cáncer colorrectal y la expresión de complejos TOPO-I-ADN y su correlación con la respuesta al tratamiento con CPT-11 está siendo estudiada (62).

El oxaliplatino (OXA), como todos los derivados platinados, actúa en el ADN produciendo aductos que impedirán la duplicación. En este caso van a competir todas las vías de reparación de ADN a través de la activación de diferentes genes. El ERCC1 (*Scision Repair Crosscomplementing 1*) que actúa por la vía del NER (*nucleotide excision repair*) y que constituye el eje de la preservación de ADN ante el ataque de los derivados platinados y cualquier otro agente tóxico. También el XPD (*xeroderma pigmentosum* clase D) o ERCC2 y XPF son de gran interés. El XRCC1 que actúa por la vía del BER (*base excision repair*) y que se relaciona muy directamente con la actividad de OXA y XRCC3 que actúa en la vía de DSBRR (*double strand break repair*). Todos ellos van a actuar reparando el daño inducido por los agentes tóxicos e induciendo la apoptosis celular si no son capaces de repararlo. Una alteración en su funcionamiento conlleva a una mayor actividad del agente citotóxico, los derivados platinados en el caso que nos ocupa. Se sabe que los individuos con déficit en los sistemas de reparación a ADN son más susceptibles a padecer cáncer mientras que cuando lo padecen son más sensibles al tratamiento. Todos estos genes conforman un conjunto de factores que modifican la actividad de los citostáticos activos en CCR.

La expresión de *ERCC1* está relacionada con la respuesta al tratamiento a los derivados platinados como OXA. Ya se ha comentado la importancia que tiene este gen en la reparación del daño inducido al ADN. El análisis de la expresión de ERCC1 y TS y la respuesta al tratamiento en pacientes afectados de CCR metastático tratados con 5FU y OXA en segunda línea de tratamiento al fallo a 5FU+CPT-11 demuestra que los niveles bajos van ligados a una mejor respuesta y supervivencia con 75% de RO frente a 25% ($p = 0,02$) y 10,2 meses frente a 1,5 meses de supervivencia mediana ($p < 0,001$) (63).

También el gen *XRCC1* presenta un polimorfismo que modifica su eficiencia reparadora. En este caso el polimorfismo consiste en un cambio de una base en el codón 399 del exón 10 del gen. Se considera normal, por lo tanto función reparadora correcta la guanina en los dos alelos (gg), de manera que tenemos arginina/arginina. El cambio consiste en la sustitución de una o las dos guaninas por adenina (ag) de manera que tendremos glutamina/arginina o adenina en los dos alelos (aa) glutamina/glutamina. Recordemos que la acción de XRCC1 es reparar el daño producido en ADN y la inducción de apoptosis si no puede repararlo. El daño inducido por OXA no es reparable y en condiciones de normalidad de XRCC1 se induce la apoptosis y la célula muere lo que se traduce en sensibilidad a OXA. Cuando la función está disminuida por la existencia de alguno de los polimorfismos, el daño no se repara pero XRCC1 no es capaz de inducir la apoptosis por lo que la célula prolifera lo que se corresponde con resistencia a OXA. El análisis de los resultados del tratamiento con 5FU+OXA muestran que la respuesta para los pacientes con XRCC1 normal (aa) es significativamente superior que para los pacientes con un cambio en algún alelo. Lo mismo ocurre si se analizan las progresiones (64-66) (Tabla VI).

El gen del *xeroderma pigmentosum de la clase D (XPD)* es otro miembro importante del sistema de reparación de ADN. Este gen presenta polimorfismos en tres posiciones que son C156A llamada XPD156, Asp312Asn llamada XPD312 y la que tiene por el momento más importancia clínica, Lys751Gln llamada XPD751. Se trata de un cambio en un nucleótido (*single nucleotide polymorphism*). En el caso de XPD751 el genotipo Lys/Lys se considera la forma normal y por tanto debe mantener el sistema de reparación intacto. El polimorfismo consiste en el cambio de una Lys por Gln o en la sustitución de las dos Lys por Gln.

TABLA VI

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON 5-FLUOROURACILO Y OXALIPLATINO SEGÚN LOS POLIMORFISMOS DE XRCC1

Ref.	nº p	Polimorfismo	%RO	p
65	45*	Arg/Arg x/Gln	83 33	0,006
66	61**	Arg/Arg Gln/Arg	73 27	0,03

*segunda línea de tratamiento; **primera línea de tratamiento; (x significa cualquiera)

TABLA VII

RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON 5-FLUOROURACILO Y OXALIPLATINO SEGÚN LOS POLIMORFISMOS DE XPD EN LA POSICIÓN 751

Polimorfismo 751	RO %	Supervivencia Mediana (meses)
Lys/Lys	24	17,4
Lys/Gln	10	12,8
Gln/Gln	10	3,3
p	0,015	0,002

También en este caso el estudio de los tres polimorfismos descritos aporta información sobre la respuesta al tratamiento y el pronóstico de los pacientes (67). No se encuen-

tra ninguna influencia en los polimorfismos XPD156 ni XPD 312. El análisis del polimorfismo XPD751 sin embargo es de gran interés. En pacientes previamente tratados con 5FU o CPT-11 y recibiendo segunda línea de tratamiento con 5FU+OXA la RO y la supervivencia son significativamente mejores para los pacientes con el sistema de reparación normal. Así los pacientes Lys/Lys presentaron un 24% de respuestas frente a 10% para los demás grupos ($p = 0,015$). La supervivencia fue de 17,4 meses para la forma Lys/Lys, de 12,8 para los heterocigotos y de tan sólo 3,3 meses para los homocigotos Gln/Gln ($p = 0,002$).

Los avances en la biología molecular aportan nuevos conocimientos no tan sólo al pronóstico de los pacientes afectos de cáncer de colon y recto sino también a la identificación de los pacientes sensibles a determinados tratamientos. En el futuro, los estudios de tratamiento adyuvante deben incorporar el análisis de estos factores pronósticos a fin de perfilar los subgrupos de pacientes de riesgo y su tratamiento adecuado.

CORRESPONDENCIA:

Albert Abad
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol
ICO Badalona
Ctra. del Canyet, s/n
08915 Badalona, Barcelona

BIBLIOGRAFÍA

1. Wolmark N, Wicand HS, Rockette HE, et al. The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colon cancer: findings from the NSABP clinical trials. *Ann Surg* 1983; 198: 743.
2. Umpleby HC, Bristol JB, Rainey JB, et al. Survival of 727 patients with single carcinoma of the large bowel. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 803.
3. Moreaux J, Catala M. Carcinoma of the colon: Long-term survival and prognosis after surgical treatment in a series of 798 patients. *World J Surg* 1987; 11: 804-9.
4. Ponz de Leon M, Sant M, Micheli A et al. Clinical and pathological prognostic indicators in colorectal cancer. A population-based study. *Cancer* 1992; 69: 626-35.
5. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br J Surgery* 1985; 72: 698-702.
6. Griffin PM, Liff JM, Greenbeg RS, et al. Adenocarcinomas of the colon and rectum in persons under 40 years old. A population-based study. *Gastroenterology* 1991; 100: 1033-40.
7. Behars OH, Sanfelippo. Factors in the prognosis of colon and rectal cancer. *Cancer* 1971; 28: 233.
8. Rusell AH, Pelton J, Reheis J, et al. Adenocarcinoma of the colon: an autopsy study with implications for new therapeutic strategies. *Cancer* 1985; 56: 1446.
9. Cohen AM, Tremitterra S, Candela F, et al. Prognosis of node-positive colon cancer. *Cancer* 1991; 67: 1859-61.
10. Gardner B, Feldman J, Spivak Y, et al. Investigations and factors influencing the prognosis of colon cancer. *Am J Surg* 1987; 153: 541.
11. Shida H, Kanato B, Matsumoto M, et al. Prognostic significance of location of lymph node metastasis in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 1046-50.
12. Minsky B, Mies C, Rich TA, et al. Potentially curative surgery of colon cancer: patterns of failure and survival. *J Clin Oncol* 1988; 6: 106-18.
13. Horn A, Dahl O, Moris I. Venous and nerval invasion as predictors of recurrence in rectal adenocarcinomas. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 708.
14. Laurie JA, Moertel ChG, Fleming T, et al. Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1447-56.
15. Moertel ChG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: A final report. *Ann Intern Med* 1995; 122: 321-6.
16. Moertel ChG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2936-43.
17. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS, et al. The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer. Results from NSABP clinical trials. *Ann Surg* 1984; 199: 375.
18. Goslin R, Steele G, Macintyre J, et al. The use of preoperative carcinoembryonic plasma levels for the stratification of patients after curative resection of colorectal cancers. *Ann Surg* 1980; 192: 747-51.
19. Moertel ChG, O'Fallon J, Go VL, et al. The preoperative carcinoembryonic antigen test in the diagnosis, staging, and prognosis of colorectal cancer. *Cancer* 1986; 58: 603-10.
20. Abad A, Font A, Piñol M, et al. Analysis of the clinical prognostic factors in colorectal cancer patients undergoing curative resection. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: 226.
21. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal tumors development. *N Eng J Med* 1988; 319: 525-32.
22. Benhattar J, Losi L, Chaubert P, et al. Prognostic significance of k-ras mutations in colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 1993; 104: 1044-8.
23. Font A, Abad A, Monzó M, et al. Prognostic value of k-ras mutations and allelic imbalance on chromosome 18q in patients with resected colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 549-57.

24. Finkelstein S, Sayegh R, Bakker A, et al. Determination of tumor aggressiveness in colorectal cancer by k-ras-2 analysis. *Arch Surg* 1993; 128: 526-32.
25. Font A, Abad A, Moreno J, et al. Prognostic impact of k-ras mutations in resected colorectal cancer. *Ann Oncol* 1994 (Supl. 4) (abst).
26. Laurent-Puig P, Olschwang S, Delattre O, et al. Survival and acquired genetic alterations in colorectal cancer. *Gastroenterology* 1992; 102: 1136-41.
27. Bell S, Scott N, Cross D, et al. Prognostic value of p53 overexpression and c-Ki-ras gene mutations in colorectal cancers. *Gastroenterology* 1993; 104: 57-64.
28. Andersen SN, Lovig T, Breivik J, et al. K-ras mutations and prognosis in large bowel carcinomas. *Scan J Gastroenterol* 1997; 32: 62-9.
29. Morrin M, Kelly M, Barrett N, et al. Mutations of Ki-ras and p53 genes in colorectal cancer and their prognostic significance. *Gut* 1994; 35: 1627-31.
30. Tanaka M, Omura K, Watanabe Y, et al. Prognostic factors of colorectal cancer: k-ras mutation, overexpression of the p53 protein, and cell proliferative activity. *J Surg Oncol* 1994; 57: 57-64.
31. Ahnen D, Feig P, Quand G, et al. Ki-ras mutation and p53 overexpression predict the clinical behavior of colorectal cancer: a Southwest Oncology Group Study. *Cancer Res* 1998; 58: 1149-58.
32. Kressner U, Bjrheim J, Westring S, et al. K-ras mutations and prognosis in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34: 518-21.
33. Tortola S, Marcuello E, Gonzalez I, et al. P53 and k-ras mutations correlate with tumor aggressiveness but are not of routine prognostic value in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1375-81.
34. Thebo J, Senagore A, Reinhold D, et al. K-ras mutation analysis of lymph nodes upstages Dukes B' patients. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 155-62.
35. Esteller M, Gonzalez S, Risques RA, et al. K-ras and p16 aberrations confer poor prognosis in human colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 299-304.
36. Finkelstein SD, Sayegh R, Christensen S, et al. Genotypic classification of colorectal adenocarcinoma. *Cancer* 1993; 71: 3827-38.
37. Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the RASCAL II study. *Br J Cancer* 2001; 85: 692-6.
38. Gustafson CE, Wilson PJ, Lukeis R, et al. Functional evidence for a colorectal cancer tumor suppressor gene at chromosome 8p22-23 by monochromosome transfer. *Cancer Res* 1996; 56: 5228-45.
39. Halling K, French A, Shannon K, et al. Microsatellite instability and 8p allelic imbalance in stage B2 and C colorectal cancers. *J Nat Cancer Inst* 1999; 91: 1295-303.
40. Thiagalingam S, Langauer C, Leach F, et al. Evaluation of candidate tumor suppressor genes on chromosome 18 in colorectal cancers. *Nature Genet* 1996; 13: 343-6.
41. Jen J, Kim H, Piantodosi S, et al. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Eng J Med* 1994; 331: 213-21.
42. Martínez-López E, Abad A, Font A, et al. Allelic loss on chromosome 18q as a prognostic marker in stage II colorectal cancer. *Gastroenterology* 1998; 114: 1180-7.
43. Ogunbiyi OA, Goodfellow PJ, Herfarth K, et al. Confirmation that chromosome 18q allelic loss in colorectal cancer is a prognostic indicator. *J Clin Oncol* 1998; 16: 427-33.
44. Kenneth HC, Ornstein DL, Wang F, et al. The significance of allelic deletions and aneuploidy in colorectal carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 233-44.
45. Zhou W, Goodman SN, Galizia G, et al. Counting alleles to predict recurrence of early-stage colorectal cancers. *The Lancet* 2002; 359: 219-25.
46. Gryfe R, Hyeja K, Hsieh, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Eng J Med* 2000; 342: 69-77.
47. Thibodeau S, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993; 260: 816-9.
48. Johnston PG, Drake JC, Trepel J, et al. Immunological quantitation of thymidylate synthase using the monoclonal antibody TS 106 in 5-fluorouracil-sensitive and resistant human cancer cell lines. *Cancer Res* 1992; 52: 4306-12.
49. Johnston PG, Lenz HJ, Leichman CG, et al. Thymidylate synthase gene and protein expression correlate and are associated with response to 5-fluorouracil in human colorectal and gastric tumors. *Cancer Res* 1995; 55: 1407-12.
50. Lenz HJ, Hayashi K, Salonga D, et al. p53 point mutations and thymidylate synthase messenger RNA levels in disseminated colorectal cancers: an analysis of response and survival. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1243-50.
51. Lenz HJ, Danenberg K, Leichman C, et al. p53 and thymidylate synthase expression in untreated stage II colon cancer: associations with recurrence, survival and site. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1227-34.
52. Edler D, Hallstrom M, Johnston PG, et al. Thymidylate synthase expression: an independent prognostic factor for local recurrence, distant metastases, disease-free and overall survival in rectal cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1378-84.
53. Horie N, Aiba H, Oguro K, Hojo H and Takeishi K. Functional analysis and DNA polymorphism of the tandemly repeated sequences in the 5'-terminal regulatori region of the human gene for thymidylate Synthase. *Cell Struc Funct* 1995; 20: 191-7.
54. Pullarkat ST, Ghaderi V, Ingles SA, Xiong Y, Chen P, Stoehlmacher J, et al. Human Thymidylate Synthase gene polymorphism determines response to 5-FU chemotherapy. *Proceedings Am Asc Clin Oncol* 2000; 19: 942.
55. Pullarkat ST, Stoehlmacher J, Ghaderi V, Xiong YP, Ingles SA, Sherrod A, et al. Thymidylate Synthase gene polymorphism determines response and toxicity of 5-FU chemotherapy. *Pharmacogenomics J* 2001; 1: 65-70.
56. Marsh S, McKay JA, Cassidy J and McLeod HL. Polymorphism in the thymidylate synthase promoter enhancer region in colorectal cancer. *Int J Oncol* 2001; 19: 383-6.
57. Abad A, Margeli M, Martínez E, Barnadas A, Guillot M, Font A, et al. Loss of predictive value of Thymidylate Synthase gene polymorphism for 5FU based polychemotherapy response. *Proceedings Am Asc Clin Oncol* 2001; 20: 3284.
58. Park DJ, Stoehlmacher J, Zhang W, Groshen S and Lenz H, et al. Human Thymidylate Synthase polymorphism determines response to capecitabine chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Proceedings Am Asc Clin Oncol* 2001; 20: 514.
59. Kobayashi N, Kubota T, Watanabe M, et al. Pyrimidine nucleoside phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase indicate chemosensitivity of human colon cancer specimens to doxifluridine and 5-fluorouracil respectively. *J Inf Chemother* 1999; 5: 144-8.
60. Beck A, Etienne M, Cheradame S, et al. A role for dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase in tumor sensitivity to fluorouracil. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 1517-22.
61. Ahmed F, Johnston S, Cassidy J, et al. Eniluracil treatment completely inactivates dihydropyrimidine dehydrogenase in colorectal cancers. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2439-45.
62. Lansiaux A, Bras-Goncalves RA, Rosty C, et al. Topoisomerase I-DNA covalent complexes in human colorectal cancer xenografts with different p53 and microsatellite instability status: relation with their sensitivity to CPT-11. *Anticancer Res* 2001; 21: 471-6.
63. Shiota Y, Stoehlmacher J, Brabender J, Xiong YP, Uetake H, Danenberg KD, 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.
64. Stoehlmacher J, Ghaderi V, Groshen S, Tsao-Wei D, Lenz HJ. The role of the XRCC1 gene in platinum based treatment of advanced colorectal cancer. *Proceedings Am Asc Cancer Res* 2001; 42: 3750.
65. Stoehlmacher J, Ghaderi V, Iobal S, Groshen S, Tsao-Wei D, Park D, et al. A polymorphism of the XRCC1 gene predicts for response to platinum based treatment in advanced colorectal cancer. *Anticancer Res* 2001; 21: 3075-9.
66. Martínez-Balibrea E, Abad A, Manzano JL, Cirauqui B, Morán T, Margelí M, et al. Predictive value of thymidylate synthase (TS), XRCC1 and UGT1A1 gene polymorphisms in non-selected advanced colorectal cancer patients treated with oxaliplatin (OXA) or CPT-11 5FU-based first-line chemotherapy. *Proceedings ASCO*, 2003.
67. Park DJ, Stoehlmacher J, Zhang W, Tsao-Wei DD, Groshen S, Lenz HJ. A Xeroderma Pigmentosum Group D gene polymorphism predicts clinical outcome to platinum-based chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Res* 2001; 15; 61 (24): 8654-8.

Seguimiento de los pacientes intervenidos de cáncer colorrectal

J. M. DEVESA, R. VICENTE, P. LÓPEZ-HERVÁS

Hospital Ruber Internacional. Madrid

RESUMEN

Con los medios diagnósticos y terapéuticos actuales, un porcentaje cada vez más elevado de recidivas de los cánceres colorrectales operados con intento curativo pueden ser tratadas eficazmente haciendo desaparecer la enfermedad o cronicándola durante largos periodos de tiempo, con la consiguiente mejoría de la supervivencia global y en la calidad de vida. Además, un seguimiento adecuado debe prevenir el desarrollo de un tumor metacrónico intestinal, y prevenir o tratar en su fase inicial otros tumores extraintestinales, cuya aparición es más frecuente en los pacientes que previamente han padecido un cáncer colorrectal. Se ha demostrado que un seguimiento intensivo es más eficaz que un seguimiento clínico en la detección precoz de las recidivas, aumentando el número de curaciones. Con el establecimiento rutinario, en fase no lejana, de factores con más peso pronóstico de los que disponemos actualmente podremos hacer este seguimiento de forma selectiva, con todo lo que ello significa en términos de coste, esfuerzo y eficacia. Los patrones biológicos del cáncer colorrectal indican que, aunque el mayor riesgo de recidiva se produce en los dos primeros años tras el tratamiento inicial, el seguimiento debe mantenerse de forma periódica por lo menos hasta los cinco años, y de forma espaciada, pero correctamente programada, tal vez de por vida. Los consejos genéticos a los familiares de primer grado son obligatorios, tanto en el cáncer más común como en los casos de poliposis adenomatosa familiar y cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis.

PALABRAS CLAVE: Cáncer colorrectal. Seguimiento.

ABSTRACT

An increasing percentage of recurrences of colorectal cancers previously operated on for cure, can be efficiently treated with the diagnostic tools and treatments currently available, achieving long-term survival or disappearance of the disease, with an improvement of the cure rates and a better quality of life. Moreover, an adequate follow-up should prevent the development of a metachronous intestinal cancer, and prevent or treat other extraintestinal tumors at their initial stage, whose incidence is higher in those patients who already had a colorectal cancer. It has been scientifically shown that an intensive follow-up is more effective than a clinic follow-up in the early detection of recurrences, thus increasing the number of cured patients. In a near future, the routine use of other different and more significant prognostic factors will allow oncologists to establish the follow-up in a selective way, saving costs and improving the efficiency of the programs. The biological patterns of colorectal cancer show that the highest risk of recurrence occurs during the first two years after the initial treatment, but the follow-up must be periodically maintained for at least five years, and perhaps for ever. Genetic counselling to first degree relatives is mandatory, as much in commonest colorectal cancer as in those cases of familial adenomatous polyposis and hereditary colorectal cancer non polyposis associated.

KEY WORDS: *Colorectal cancer. Follow-up.*

INTRODUCCIÓN

Hasta un 80% de los cánceres de colon y recto pueden ser tratados con intento curativo; pero un porcentaje de ellos presentará a lo largo de su evolución una recidiva que se puede manifestar como local (anastomótica), regional (lecho tumoral), a distancia (principalmente hepáticas y pulmonares), o extraintestinal (mama, cervix, útero y ovarios en la mujer; y próstata y vejiga en el hombre), cuya incidencia es mayor si previamente han padecido un carcinoma primario de colon o recto.

Hay múltiples variables que influyen en su pronóstico y curso evolutivo, como las manifestaciones clínicas, una sobreexpresión del CEA y CA 19-9, el tipo de tumor y grado de diferenciación, la extensión transmural, la afectación linfática y otros factores histopatológicos, y determinadas alteraciones inmunohistoquímicas y genético-moleculares, entre otras. Pero también, el enfoque y la calidad del tratamiento inicial en cualquiera de sus variedades (cirugía, radioterapia y quimioterapia), que constituyen una primera y única oportunidad, figuran entre las más decisivas.

En el devenir de la enfermedad, la detección precoz de la recidiva (o dicho con otras palabras, en fase asintomática y terapéuticamente útil) puede ofrecer un número global de curaciones significativo, o permitir cronificar el proceso tumoral de forma asintomática o poco sintomática durante largos periodos de tiempo. Estos son, pues, los objetivos del seguimiento.

Con los medios diagnósticos y terapéuticos actuales, está fuera de duda que en cualquiera de las localizaciones de recidiva tumoral del cáncer colorrectal primario o de otro carcinoma primario en los órganos diana, es posible tratar eficazmente a estos pacientes, bien con intento curativo o paliativo a largo plazo, mejorando significativamente su calidad de vida. No se pretende aquí dar cifras de porcentajes, que siempre variarán mucho entre los diferentes grupos según múltiples variables, cuyo análisis encajaría en el capítulo de tratamiento de las recidivas del cáncer colorrectal, pero los comentarios que siguen son hechos probados múltiples veces por grupos especializados y tras tratamiento multimodal.

En efecto, la recidiva local de un cáncer en un pólipo previamente extirpado mediante polipectomía o con cirugía transanal puede ser tratada con métodos quirúrgicos y adyuvantes más radicales, que pueden ser curativos si se diagnostica en una fase precoz. La recidiva anastomótica pura, que siempre significa una técnica quirúrgica inicial inadecuada, si es encontrada en su fase de comienzo también puede ser tratada radicalmente con posibilidades de éxito.

La recidiva regional, aunque su diagnóstico suele ser en fase más avanzada, puede ofrecer posibilidades de tratamiento con técnicas quirúrgicas agresivas, radioterapia intraoperatoria y quimioterapia, en especial en lo que se refiere a la recidiva pélvica.

Los notables avances que se realizaron en los últimos años en la cirugía hepática y pulmonar, sumados a los del manejo postoperatorio, permiten hoy en día hacer operaciones mucho más radicales y mutilantes con menor riesgo quirúrgico en pacientes adecuadamente seleccionados y tratados por grupos especializados en esos campos y, junto con el uso de quimioterapia, logran curaciones o largas supervivencias en casos en los que hasta hace poco se descartaban para cualquier tratamiento que no fuera el puramente sintomático. Ya quedan como conceptos obsoletos los que contraindicaban resecciones de más de tres metástasis hepáticas o pulmonares múltiples, uni o bilaterales.

La detección precoz de un carcinoma primario de mama, cérvix, útero, ovarios, próstata, y vejiga también ofrece posibilidades de curación muy altas y justifica su despistaje periódico, en este grupo de riesgo.

El dilema que se plantea en relación con el seguimiento es el del coste/beneficio de los posibles programas, para lo cual es necesario analizar con datos objetivos unas pocas cuestiones cuyas bases hayan sido científicamente probadas. Las preguntas a las que hay que dar respuesta son: ¿se debe realizar un seguimiento convencional o intensivo?; ¿el seguimiento debe ser a todos o selectivo?; y, en cualquier caso, ¿por cuánto tiempo, cuándo y cómo? En un último apartado es obligatorio hacer referencia a los consejos familiares.

¿SEGUIMIENTO CONVENCIONAL O INTENSIVO?

La respuesta es intensivo. La hipótesis que lo sustenta sería que cuanto más y mayor seguimiento se realiza más diagnósticos tempranos de recidiva se harán, se obtendrá un mayor índice de reseabilidad y eficacia del tratamiento coadyuvante y, consecuentemente, más supervivencia. Alternativamente, también va a ocurrir que lo único que logremos sea identificar antes a pacientes en el curso inexorable de su enfermedad sin que podamos hacer nada por detenerla. Aun así, un seguimiento intensivo respecto al convencional proporciona una mejoría en la supervivencia de recurrencias y un aumento de la supervivencia global a los 5 años, porque hoy se dispone de medios diagnósticos para detectar crecimiento tumoral en fase asintomática y tratamientos más eficaces o curativos en estas fases.

En un estudio de seguimiento de cáncer de recto tras resección curativa en la década de los ochenta, que realizamos comparando grupos similares sometidos a dos programas de seguimiento, se demostró la ventaja del intensivo respecto al convencional, aunque su impacto sólo benefició al 3% de todos los pacientes de nuestra serie (1).

En un estudio de metaanálisis realizado por Rosen y cols. (2) en el que incluyó como metodológicamente apropiado el nuestro (3), concluyeron que con un seguimiento intensivo hay un 2,5% más de resecciones curativas de la recurrencia; la supervivencia de las re-resecciones es 3,62 más, y la supervivencia acumulada a los 5 años es de 1,16 más. Con los medios diagnósticos y terapéuticos actuales, estas cifras serán progresivamente mejoradas y los próximos años van a ofrecer, sin duda, datos más favorables.

Se puede argumentar que el beneficio final en números es pequeño para un grupo individual y que el coste es alto, pero si se considera que el carcinoma colorrectal es el segundo cáncer más frecuente en el mundo occidental y la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer y la tercera en el hombre, el número global de pacientes que se beneficiarían de un mejor porcentaje en su curación resulta elevadísimo.

Una condición indispensable, y la primera premisa para establecer un programa de seguimiento intensivo, es la capacidad que tengan para su ejecución y control de los estudios y resultados los grupos que lo establezcan, informándole previamente al paciente de sus inconvenientes y posibles beneficios y obteniendo su compromiso formal con el consentimiento para su realización. Más adelante se señalarán las pautas de estudio, con la caden-

cia recomendable, de lo que se considera un programa de seguimiento intensivo establecido de forma racional; pero aquí queremos destacar de forma determinante que no hay lugar para los programas intermedios. La realización de pruebas aisladas o no orientadas específicamente no ofrece ninguna ventaja y tan sólo conduce a hallazgos casuales con una repercusión anecdótica, en el mejor de los casos, y un coste innecesario.

Un programa de seguimiento convencional tiene que ser redefinido como un seguimiento exclusivamente clínico respecto al propio tumor colorrectal, y la realización de los estudios básicos de despistaje de nuevos cánceres intestinales o extraintestinales en los órganos diana ya mencionados. Es un hecho conocido que entre el 3 y 10% de pacientes con carcinoma colorrectal previo tendrán un nuevo tumor (tanto más frecuente cuanto más largo sea el seguimiento) y del 20 al 40% tendrán pólipos adenomatosos, cuya oportuna extirpación evitará la secuencia adenoma-carcinoma. El programa de seguimiento intensivo está, además, encaminado a detectar en fase asintomática las posibles recidivas del carcinoma colorrectal.

No se considera en este apartado, por ser obvia, la necesidad incuestionable de que, sea cual sea la decisión a tomar respecto al programa de seguimiento, cualquier paciente operado debe contar con el apoyo psicosocial en especial en lo referente al cuidado de los estomas o a la función genitourinaria; ofreciéndole, si procede, información puntual de los avances técnicos que se producen en el manejo de las secuelas funcionales. La reconversión de una colostomía abdominal incontinente a una colostomía perineal continente o pseudocontinente con el implante de un esfínter artificial, o con la recreación de un neoesfínter dinámico (graciloplastia), y el tratamiento de la impotencia son realidades de las que se pueden beneficiar un grupo significativo de pacientes potencialmente curados o con expectativas razonables de vida a medio plazo, si se cumplen las condiciones adecuadas.

En definitiva, los programas de seguimiento no son estáticos y su evolución depende de la oferta terapéutica, que cada vez es mayor. Ello unido a que la tecnología diagnóstica también avanza de forma imparable, decanta nuestro criterio hacia el programa de seguimiento intensivo, aunque tal vez aún se tarde un poco más de tiempo en demostrar que el tratamiento de la recidiva asintomática aumenta de forma más contundente la supervivencia con respecto al llevado a cabo en el paciente con recidiva sintomática; su prolongación y mejoría en términos de calidad de vida, están ya fuera de toda duda.

¿EL SEGUIMIENTO INTENSIVO DEBE SER A TODOS O SELECTIVO?

La respuesta es selectivo. La evolución de un paciente con cáncer colorrectal tratado con intento curativo depende de múltiples factores, dependientes del propio tumor y del huésped. Actualmente, en la gran mayoría de los centros en los que se afronta esta patología, sólo se dispone de información acerca de variables clínicas y anatomo-

patológicas referentes al tumor y muy poca o ninguna del huésped. Aún más, en relación con el estadio del tumor, los informes que recibimos siguen siendo los establecidos por la clasificación de Dukes y sus variantes y por el TNM. Ello unifica los criterios de estadiaje y pronóstico de una manera simple y reconocible de forma universal, pero no permite diferenciar dentro de un mismo grupo a los que van a responder bien a la exéresis quirúrgica y su sensibilidad a la radioterapia y quimioterapia de los que no. Es por eso por lo que desconocemos por qué, haciendo lo mismo, unos se curan y otros no.

La clave en un futuro próximo, ya realidad en los centros más avanzados, está en establecer una nueva orientación pronóstica basada en información genética-molecular. Un conocimiento mejor de los factores pronósticos puede ayudar a determinar subgrupos de recurrencia y muerte tras cirugía curativa. En una excelente revisión realizada por Rougier (4), se pone de manifiesto el fuerte significado pronóstico de factores biológicos y moleculares, especialmente la mutación del gen supresor p53, la sobreexpresión de las proteínas p21 y p27, la negatividad del gen DCC, la mutación del oncogen K-ras, etc. Otros factores, tales como la presencia de metástasis ganglionares ocultas en el cáncer colorrectal estadio II, la ploidía del DNA y el factor de crecimiento vascular endotelial plasmático han demostrado tener una significación pronóstica. Recientemente también se incluyó el perfil de la importancia pronóstica de la inestabilidad de los microsatélites en el estadio II (afectación serosa sin afectación ganglionar) y estadio III (presencia de ganglios linfáticos positivos). El pronóstico favorable relacionado con un nivel alto de inestabilidad de los microsatélites fue establecido en un análisis multivariable. Los resultados de dicho estudio confirman que la inestabilidad de los microsatélites, presente en 1/6 de los pacientes, fue asociada de forma independiente con una ventaja en la supervivencia y una disminución de la probabilidad de metastatizar en los ganglios linfáticos regionales. En otros estudios se encontró una correlación positiva entre la expresión de la ciclooxigenasa 2 y un estadio avanzado de cáncer colorrectal, concluyéndose que la cox-2 está implicada en la génesis tumoral del cáncer de colon y recto. Otros trabajos demuestran que el área nuclear es un factor pronóstico independiente, y que los pacientes con un área nuclear mayor de 52 mm² (300 núcleos) tienen peor pronóstico en los cánceres en estadio II y III. Sin embargo, aunque este factor ha demostrado mayor poder predictivo que la ploidía del DNA, tiene una reproducibilidad pobre entre los diferentes centros y consume mucho tiempo. Se necesitan más estudios para determinar cuáles de estos parámetros tienen suficiente valor clínico para su uso rutinario.

Todos estos estudios ponen claramente en evidencia que, desde un punto de vista clínico y biológico, existen al menos dos formas muy diferentes de cáncer colorrectal. Con más datos de los que disponemos rutinariamente en el momento actual, los análisis multivariables serán capaces de demostrar cuáles de estos factores influyen en el pronóstico y, de esta forma, ayudarán al clínico en la decisión del tratamiento y permitirán un seguimiento selectivo en los subgrupos de alto riesgo de recidiva. Mientras tanto, un seguimiento intensivo, pero

TABLA I

ESTUDIO DE SEGUIMIENTO EN PACIENTES OPERADOS DE CÁNCER COLORRECTAL CON INTENTO CURATIVO

<i>Buen pronóstico</i>	<i>Mal pronóstico</i>
Estadio I: Dukes A, B1; T1-2 N0 M0	Estadio II: Dukes B2, B3; T3-4 N0 M0
Si CEA/CA 19-9 elevado preoperatoriamente repetir al mes y anualmente durante 5 años, si al mes se normalizaron	Estadio III: Dukes C1, C2; T2-4 N1 M0
Si CEA/CA 19-9 normales preoperatoriamente no repetirlos	CEA/ CA 19-9 al mes y cada 3 meses, durante los dos primeros años; y cada 6 meses hasta el 5º año. Si mal pronóstico u otros miembros de la familia afectos, repetirlos anualmente de por vida
Visita clínica anual	Ecografía abdominal a los 3 meses y cada 6 meses los 2 primeros años; y anualmente hasta el 5º año
Colonoscopia al año y cada 4 años si el colon está libre de pólipos	TAC abdómino-pélvico en los tumores de recto-sigma, en vez de la ecografía, con la misma frecuencia
Despistaje de otros cánceres según se indicó	Radiografía de tórax anual
	TAC tóraco-abdómino-pélvico cada 6 meses en los pacientes de alto riesgo durante los 2 primeros años y anualmente a partir de entonces hasta el 5º año
	Colonoscopia al año y cada 4 años si el colon está libre de pólipos
	Visitas clínicas anuales a partir del 5º año
	Despistaje de otros cánceres según se indicó

selectivo, en los pacientes con estadios II y III y, en cualquier caso, cuando se presenten datos clínico-patológicos o analíticos de mal pronóstico (por ejemplo CEA preoperatoriamente elevado que no se normaliza tras el tratamiento primario) es lo que está justificado para ahorrar costes, esfuerzo, angustia y ansiedad a todos aquellos pacientes (por ejemplo, Dukes A con buen pronóstico) que probablemente nunca recidivarán.

¿POR CUÁNTO TIEMPO, CUÁNDO Y CÓMO?

Aunque clásicamente se viene estableciendo que el riesgo de recidiva de un cáncer colorrectal se centra en los cinco años siguientes al tratamiento inicial, con su máxima incidencia (80%) en los dos primeros años, hoy se sabe que se pueden presentar recidivas del tumor primario más allá de este tiempo, por lo que un programa de seguimiento debe tener en cuenta este hecho aún cuando el riesgo sea muy bajo y, consecuentemente, la metodología debe adaptarse a partir de ese momento. Ello independientemente del riesgo que, de por vida, existe de padecer un segundo cáncer primario intestinal o extraintestinal, como ya se ha dicho. Estos conocimientos, junto con la valoración individual del riesgo de recidiva, son los que van a marcar las pautas a seguir. Así, el seguimiento debe ser más frecuente en esos dos primeros años para ir espaciándolo a partir de entonces.

Para poder establecer de forma racional un despistaje

de recidivas de cáncer colorrectal es necesario conocer la biología del tumor en general y de cada caso en particular, junto con la utilidad y el rendimiento de las diferentes pruebas diagnósticas de que disponemos actualmente.

Simplificando, y no dando cifras expuestas en todos los tratados y múltiples trabajos, se sabe que los cánceres de colon y recto tienen su drenaje venoso al hígado que, excluyendo las recidivas loco-regionales, es el órgano a distancia que con más frecuencia se afecta en primer lugar. La excepción lo constituyen los cánceres de la parte más distal del recto y del canal anal, cuyo drenaje venoso es subsidiario de la hemorroidal inferior que a través de la íliaca interna y circulación por la cava inferior circuitan el hígado y acceden directamente al pulmón. Este es el órgano a distancia más frecuentemente afectado en estos casos, y el que sigue al hígado cuando ya ocurrió la invasión hepática y las células tumorales escapan a la circulación general a través de las venas suprahepáticas.

Por lo tanto, el despistaje de recidivas del cáncer colorrectal primario debe incluir la recidiva local, regional, hepática y pulmonar, al que se añadirá la detección precoz de un segundo cáncer primario intestinal y extraintestinal.

Aparte del examen clínico rutinario en cada visita, que siempre incluirá un tacto rectal, los medios diagnósticos de que disponemos son analíticos y de imagen. Entre los primeros, el CEA todavía hoy es el indicador más eficaz en la fase de recidiva asintomática. Sin

TABLA II
CÁNCER COLORRECTAL. FACTORES DE RIESGO

<i>Factores de riesgo individuales</i>	<i>Pruebas</i>	<i>Inicio Edad</i>	<i>Frecuencia^o</i>
Bajo (65 a 75%)			
Asintomáticos (sin factores de riesgo)	Tacto rectal Sangre oculta en heces y colonoscopia izquierda	50 años 50 años	Anual Sangre oculta anual Colonoscopia cada 5 años
Cáncer colorrectal ausente en familiares de primer grado	Colonoscopia total, o enema opaco con doble contraste + colonoscopia izquierda	50 años	Colonoscopia cada 5 años
Riesgo moderado (20-30%)			
Existencia de cáncer colorrectal en familiares de primer grado de edad inferior a 55 años o dos o más familiares de primer grado de cualquier edad	Colonoscopia	A partir de los 40 años o 10 años antes de la aparición del cáncer en el familiar más joven	Cada 5 años
Cáncer colorrectal en familiar de primer grado de más de 50 años	Colonoscopia	A los 50 años o 10 años antes de la aparición del caso en el familiar	Cada 5 ó 10 años
Antecedentes personales de pólipo de más de 1 cm o poliposis múltiple de cualquier tamaño	Colonoscopia	Un año después de la polipectomía	Si pólipos recurrentes repetirla en un año
Antecedentes personales de malignidad colorrectal (en seguimiento después de resección con intento curativo)	Colonoscopia	Un año después de la resección	Si normal repetirla en 5 años Si a los 3 años normal repetirla a los 5 años
Alto riesgo (6-8%)			
Antecedentes familiares de poliposis adenomatosa familiar	Colonoscopia izquierda Consejo y test genético (determinación de APC)	A partir de los 12- 14 años	Cada 1 ó 2 años
Antecedentes familiares de cáncer de colon hereditario no polipoideo	Colonoscopia total Consejo y test genético (MSH2 y MLH1)	De 21 a 40 años A partir de los 40 años	Cada 2 años Cada año
Enfermedades inflamatorias intestinales:	Colonoscopia	A los 10-15 años del diagnóstico	Cada 1 ó 2 años
Colitis ulcerosa izquierda	Colonoscopia	A los 8 años de la operación	Cada 1 ó 2 años
Pancolitis	Colonoscopia	A los 15 años de la operación	Cada 1 ó 2 años
Crohn	Colonoscopia		

embargo, hay que tener en cuenta que hasta un 25% de los cánceres colorrectales no son productores de CEA (aun cuando existen tumores CEA negativos que cuando recidivan lo positivizan) por lo que es útil complementar su determinación con la del CA 19-9. Resulta obvio señalar que ambas determinaciones deben realizarse preoperatoriamente y dentro del primer mes tras el tratamiento inicial del tumor primario. Otros marcado-

res tumorales para el cáncer colorrectal, como el TAP o el CA-50, no aportan más información y no justifican su determinación.

Aparte de la colonoscopia, que siempre debe ser completa y con sedación, excepto cuando con frecuencia más periódica se quiera examinar y biopsiar una anastomosis baja, los diferentes medios de diagnóstico por imagen deben usarse de forma gradual, teniendo en

cuenta su coste, efecto de radiación y rendimiento. Así, la ecografía abdominal y la radiografía de tórax pueden ser las pruebas indicadas en el paciente de poco riesgo con valores de CEA normales, reservando la TAC tóraco-abdominal para los pacientes de más riesgo o con CEA alterado (sea cual sea el momento de su indicación) y anualmente de forma rutinaria. Cuando existen dudas en la ecografía y/o TAC, la resonancia magnética es el estudio que debe realizarse. La ecografía vaginal y endorrectal pueden aportar su utilidad en casos de duda diagnóstica de recidiva pélvica.

La PAAF (punción aspiración con aguja fina) se realizará siempre que sea factible ante cualquier imagen sospechosa de recidiva. Finalmente, el PET estaría indicado en aquellos pacientes con elevación sospechosa del CEA y/o CA 19-9 en los que el resto de los estudios fueron negativos. Su altísimo coste actual y su rendimiento en términos terapéuticos, aún por determinar, no permiten su inclusión rutinaria en el seguimiento de los pacientes con cáncer colorrectal. La mamografía, la citología vaginal, y la ecografía pélvica, serán la rutina a seguir en el programa de despistaje y detección precoz de los tumores de mama, cérvix y ovario en la mujer; y el simple análisis de orina y la determinación del PSA para los de vejiga y próstata en el hombre.

En los casos poco frecuentes de carcinoma colorrectal hereditario asociado a poliposis adenomatosa familiar también deben estudiarse periódicamente el estómago y duodeno para la prevención y detección precoz de carcinomas gástricos, duodenales y periampulares; y en los de carcinoma colorrectal hereditario no asociados a poliposis (Lynch I y Lynch II) deben conocerse y establecer un seguimiento sobre los órganos diana de alto riesgo.

En la tabla I se establece cuál es nuestra pauta de seguimiento recomendada en el momento actual, sobre cuya base se harán las modificaciones oportunas teniendo en cuenta las consideraciones individuales sujetas a un mejor o peor pronóstico con los datos de que dispongamos. Así, por ejemplo, una elevación del CEA y/o CA 19-9 en pacientes asintomáticos y con los test de imagen rutinarios negativos debe obligar primero a repetir secuencialmente el CEA y CA 19-9 con intervalos de 2 semanas. Si se confirma la elevación sostenida y progresiva en tres determinaciones, se repetirán o diversificarán los tests de imagen sin esperar a que transcurra el tiempo de la siguiente visita programada, no olvidando que también existen elevaciones transito-

rias del CEA, a veces prolongadas, sin causa aparente y que posteriormente se normalizan.

CONSEJOS FAMILIARES

Para finalizar queremos hacer hincapié en un aspecto no menos importante, aunque no ya relacionado con el seguimiento del propio paciente tratado de su carcinoma colorrectal. Se trata de prevenir o diagnosticar de forma precoz el cáncer colorrectal en los parientes de primer grado cuyo riesgo de padecerlo es de dos a tres veces más elevado que en la población sin antecedentes familiares. Para ello seguimos las recomendaciones establecidas por la Asociación Americana de Cirujanos de Colon y Recto (5) según se refleja en la tabla II. En el caso de cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis, debe realizarse el estudio molecular de los genes MSH2 y MLH1 en el paciente. En el caso de encontrar una mutación en alguno de ellos se estudiarán en todos los familiares de primer grado. En aquellos en los que se detectara alguna alteración se hará un seguimiento de detección precoz más intensivo; o tal vez en el futuro, incluso de prevención mediante la extirpación profiláctica del colon.

Haciéndolo así podremos contribuir de forma simple y útil a disminuir significativamente la aparición y posible fallecimiento por un cáncer, cuyo secreto final está cada vez más próximo a ser desvelado. Si los cánceres colorrectales fueran diagnosticados en su fase de desarrollo inicial, prácticamente se curarían el 100% con los medios actuales y técnicas quirúrgicas poco o nada mutilantes.

CORRESPONDENCIA:

J. M. Devesa
Hospital Ruber Internacional
C/ La Massó, 38
28034 Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. Enriquez JM, Devesa JM. Seguimiento del cáncer de recto tras resección curativa: resultados de una década. *Cirugía Española* 1993; 54: 144-9.
2. Rosen M, Chan L, Beart RW Jr, Vukasin P, Anthone G. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41 (9): 1116-26.
3. Camuñas J, Enriquez JM, Devesa JM, Morales V, Millán Y. Value of follow-up in the management of recurrent colorectal cancer. *Eur J Sur Oncol* 1991; 17: 530-5.
4. Rougier Ph. Epidemiology, risk factors and screening. *Overview. Progress in Colorectal Cancer* 2000; 4: 7.
5. American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for the detection of the colorectal neoplasms. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 391-4.

Tratamiento del cáncer colorrectal avanzado: nuevos fármacos

A. ANTÓN TORRES, V. ALONSO ORDUÑA, A. RUIZ DE LOBERA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

RESUMEN

El tratamiento del cáncer colorrectal avanzado ha sufrido importantes cambios en los últimos años. De una única opción de tratamiento con 5-fluorouracilo, han surgido nuevos fármacos quimioterápicos que han modificado los esquemas de tratamiento con incrementos en tasa de respuesta, supervivencia global y la posibilidad de rescatar con cirugía a pacientes que previamente presentaban enfermedad irreseccable. No obstante, el tratamiento actual se muestra insuficiente en una enfermedad con tendencia a incrementar su incidencia y prevalencia. Debido al descubrimiento de una serie de nuevas dianas terapéuticas y vías metabólicas intracelulares a nivel molecular, han surgido una serie de nuevos fármacos que se han mostrado activos en pacientes con cáncer colorrectal avanzado. De estos, los más desarrollados son los anticuerpos monoclonales como Erbitux® (desarrollado contra EGFR) y bevacizumab (desarrollado contra VEGF), habiendo sido ambos aprobados recientemente para el tratamiento del cáncer colorrectal por la FDA. No obstante, otras vías metabólicas como los inhibidores de tirosin-kinasa de EGFR, inhibidores de RAS, serán desarrollados en este capítulo.

PALABRAS CLAVE: Cáncer colorrectal. Cetuximab. Bevacizumab. Nuevos fármacos. Inhibidores de la señal de transducción.

INTRODUCCIÓN

En el momento actual, los tres fármacos más activos en el tratamiento del cáncer colorrectal son el 5-Fluorouracilo (5-FU), irinotecán y oxaliplatino. Distintas combinaciones de estos tres fármacos, usados en el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal avanzado (CCRA), han conseguido medianas de supervivencia entre 15-20 meses, sin embargo todavía no se conoce cual es la mejor secuencia terapéutica, y aunque en los

ABSTRACT

The treatment of colorectal carcinoma has undergone enormous changes in the last years. From a disease with a single treatment option with 5-fluorouracil, new drugs have evolved that have modified the treatment schemes, with an increase in the response rates, overall survival and the possibility to perform in some cases salvage surgery in patients who previously presented with unresectable disease. However, the currently available therapies results unsatisfactory, in a disease that is increasing in incidence and prevalence. With the discovery of new therapeutic targets and the knowledge about cell biology, new drugs have appeared, who showed activity in patients with advanced colorectal carcinoma. From these, the most developed drugs are monoclonal antibodies as Erbitux® (targeting the epidermal growth factor receptor) and bevacizumab (targeting vascular endothelial growth factor), that recently have been approved for the treatment of advanced colorectal carcinoma by Food and Drug Administration. Nevertheless, other metabolic pathways like EGFR tyrosin-kinase inhibitors, and RAS inhibitors will be developed in this chapter.

KEY WORDS: Colorectal carcinoma. Cetuximab. Bevacizumab. New drugs. Transduction signal inhibitors.

últimos años se ha producido una notable mejoría en tasas de supervivencia global, supervivencia libre de progresión y rescate quirúrgico tras tratamiento neoadyuvante, se necesitan nuevos agentes con nuevas dianas terapéuticas. El descubrimiento de una plétora de dianas subcelulares y la generación racional de agentes selectivos ha abierto una era de oportunidades y desafíos. La especificidad de estos agentes los hace capaces de actuar sobre anomalías de las células tumorales, con menor toxicidad que los citotóxicos tradicionales (1).

INHIBIDORES DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR)

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se encuentra sobreexpresado en el 25-80% de los tumores colorrectales. Esta sobreexpresión, se ha relacionado con un peor pronóstico y un incremento en el riesgo de metástasis del CCRA, representando una prometedora diana terapéutica (2).

El EGFR es una proteína transmembrana con actividad intrínseca de tirosin-kinasa (TK). Estructuralmente es una glicoproteína de 170 kD que contiene un dominio extracelular donde se une el ligando, una región transmembrana y un dominio intracelular con actividad TK. El EGFR fue el primero de una subfamilia de 4 receptores en ser identificado y secuenciado. Los otros miembros, HER-2 (c-erbB2), HER-3 (c-erbB3) y HER-4 (c-erbB4), muestran una considerable similitud con EGFR en su dominio intracelular TK, pero se diferencian en su dominio extracelular y varían ampliamente en su región carboxi-terminal del dominio intracelular (3).

El EGFR se encuentra involucrado en múltiples funciones celulares, que incluyen la proliferación, migración, apoptosis, diferenciación y desdiferenciación. A nivel molecular, los ligandos naturales como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de transformación de crecimiento alfa ($TGF-\alpha$) se unen al dominio extracelular y promueven la dimerización del receptor, la activación de su actividad intrínseca TK y la autofosforilación del residuo tirosina en la región carboxi-terminal. Existen numerosas proteínas que son capaces de unirse a estos residuos tirosina fosforilados y conducir a la activación de importantes señales intracelulares: fosfolipasa C- γ 1 y la cascada de la proteinkinasa C, la vía de Ras y varias de sus protequinasas, pequeñas GTPasas como Rho y Rac, y múltiples señales de transducción y activadores de la transcripción. La señal de EGFR está controlada en las células normales, pero cuando EGFR está sobreexpresado se promueve la activación de estas vías intracelulares.

La detección del EGFR en los tumores puede realizarse a través de distintos métodos como ELISA, citometría de flujo, RT-PCR, pero la forma más sencilla y cómoda es por inmunohistoquímica (IHQ).

Dado que EGFR se encuentra ampliamente expresado en el CCRA, se han desarrollado varias estrategias para inhibir su función: a) bloqueo de la unión de los ligandos al dominio extracelular mediante anticuerpos monoclonales; y b) pequeñas moléculas que inhiben la actividad TK (4).

Los anticuerpos monoclonales presentan mayor grado de especificidad y selectividad y tienen una vida media más prolongada lo que permite su administración semanal. Se unen al dominio extracelular accesible del receptor y compiten con el ligando. Su toxicidad es manejable y no se solapa con la de los fármacos usados en el CCRA. Las desventajas incluyen la posibilidad de reacciones alérgicas, la formación de anticuerpos humanos antiquméricos, y su tamaño puede limitar su entrada en tumores grandes; además los anticuerpos puede

que no sean activos contra variantes del EGFR truncadas (5).

Los inhibidores de TK son activos por vía oral y su pequeño tamaño hace que sea más fácil su penetración en tumores grandes. Estos agentes compiten con el ATP por la unión de la porción TK del receptor, por lo que revocan la actividad catalítica del receptor. No son tan selectivos y pueden tener efectos sobre otros miembros de la misma familia del receptor. A nivel molecular producen un eficiente bloqueo de la señal de transducción de EGFR, incluyendo las vías de MAPK, PI3K/Akt y Jak/Stat. Sus efectos adversos incluyen diarrea, náuseas y vómitos, y por esto, puede que no sean apropiados para terapia de combinación o en pacientes que no pueden tomar fármacos por vía oral.

Otras estrategias para inhibir la función del EGFR incluyen: anticuerpos conjugados con toxinas, oligonucleótidos antisentido y ribozimas que bloquean la transcripción del receptor. Tanto los anticuerpos monoclonales como los inhibidores de TK interfieren con un número de funciones celulares clave reguladas por EGFR, lo que explica sus efectos antitumorales como detención del ciclo celular, potenciación de la apoptosis, inhibición de la angiogénesis, inhibición del proceso de invasión-metástasis e incremento del efecto antitumoral de la quimioterapia y radioterapia.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Cetuximab

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico dirigido contra EGFR, que se une al receptor con una afinidad 5-10 veces superior que los ligandos endógenos (Kd: 0,39 nmol/L) y bloquea la unión de estos produciendo una inhibición de la función del receptor. La unión EGFR-cetuximab induce la internalización y degradación del complejo resultante, lo que determina una disminución progresiva de los receptores disponibles en la superficie de las células tumorales. También puede activar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y dirigirla contra las células tumorales que expresan EGFR.

Tanto *in vivo* como *in vitro*, cetuximab inhibe la proliferación e induce la apoptosis en las células que expresan EGFR. *In vitro* inhibe la producción de factores angiogénicos y bloquea la migración de las células endoteliales. *In vivo* inhibe la expresión de los factores angiogénicos y produce reducción en la neovascularización tumoral y las metástasis. Es un mediador de citotoxicidad celular anticuerpo-dependiente, por lo que puede producir un efecto estimulante de la inmunidad.

Se administra por vía endovenosa y exhibe una farmacocinética dosis-dependiente. Cuando se administra a una dosis de 400 mg/m² (dosis de carga) su vida media oscila entre 70-100 horas. Las concentraciones séricas de cetuximab alcanzan niveles estables tras 3 semanas de tratamiento en monoterapia. Se han descrito varias vías metabólicas para este anticuerpo, y todas ellas producen la degradación del mismo a pequeñas moléculas

como péptidos o aminoácidos. Los estudios clínicos han mostrado que las características farmacocinéticas de cetuximab no están influenciadas por la edad, raza, sexo, función renal o hepática, aunque hasta ahora sólo ha sido usado en pacientes con adecuada función renal y hepática. La administración conjunta con irinotecán no altera la farmacocinética de ambas drogas y no agrava la toxicidad atribuible a irinotecán. Se ha demostrado incremento de la apoptosis y de la actividad antitumoral en modelos preclínicos con el tratamiento combinado con doxorubicina, cisplatino, taxanos, topotecán, 5-FU, irinotecán y radioterapia.

La dosis biológica óptima determinada por la saturación del aclaramiento del anticuerpo, fue de 200-400 mg/m² por semana. Se ha confirmado que estas dosis bloquean la activación del EGFR. Cetuximab ha sido recientemente aprobado por la FDA (12-02-2004) para el tratamiento del CCRA.

Ensayos en CCRA refractario

Dos estudios fase II han evaluado la actividad de cetuximab en pacientes con CCRA-EGFR+ refractarios a irinotecán y 5-FU. En el primer estudio, se incluyeron 120 pacientes que continuaron irinotecán a la misma dosis a la que habían progresado y se añadió cetuximab con una dosis de carga de 400 mg/m² la primera semana y posteriormente 250 mg/m² semanal. La combinación consiguió un 22,9% de respuestas parciales con una mediana de duración de la respuesta de 186 días y una mediana de supervivencia de 7,6 meses. No hubo diferencias en la tasa de respuestas según la intensidad de la positividad del EGFR por IHQ (+ vs ++ vs +++). Las toxicidades grado 3-4 más relevantes fueron: diarrea 22%, neutropenia 14% y náuseas 9% (6). El segundo estudio evaluó cetuximab en monoterapia en una población similar. De los 57 pacientes incluidos, 6 consiguieron una respuesta parcial (11%) y un 35% estabilización, con una mediana de duración de la respuesta de 164 días. Tras una mediana de seguimiento de 14 meses, la mediana de supervivencia no se había alcanzado. De estos dos estudios se desprende que cetuximab, tanto en monoterapia como en combinación, produce respuestas objetivas en pacientes con CCRA refractario (7) (Tabla I).

El estudio europeo fase II aleatorizado BOND incluyó 329 pacientes que habían progresado a tratamiento con irinotecán, con una aleatorización 2:1 a recibir irinotecán a la misma dosis a la que había progresado con cetuximab o

cetuximab en monoterapia. En este estudio se incluyeron pacientes con amplia diseminación tumoral y muy tratados previamente. Un 40% de los pacientes presentaba enfermedad en ≥ 2 órganos y un 45% había recibido ≥ 3 líneas de tratamiento previo, un 36% 2 líneas, un 19% 1 única línea y el 62% había recibido tratamiento previo con oxaliplatino. La tasa de respuestas fue similar a la de los estudios de Saltz, con un 22,9% de respuestas parciales en la rama de combinación y un 10,8% en la de monoterapia. Un 43% de los pacientes que progresaron a cetuximab en monoterapia, respondieron cuando se asoció con irinotecán. La mediana de tiempo a la progresión fue de 4 y 1,5 meses, y la mediana de supervivencia de 8,6 y 6,9 meses respectivamente (8).

Tratamiento de primera línea

Tres estudios fase II han evaluado la actividad de cetuximab en combinación en primera línea de tratamiento del CCRA. Rosenberg y cols. (9) en un estudio de combinación IFL y cetuximab a dosis convencionales, incluyeron 29 pacientes con tumores EGFR+, consiguiendo respuestas parciales en un 48% y reducción tumoral $>40\%$ en otros 5 pacientes. En el estudio presentado por Lutz y cols. (10) cetuximab fue administrado junto con irinotecán semanal 80 mg/m², ácido folínico 500 mg/m² e infusión semanal de 5-FU 1.500-2.000 mg/m². Fueron incluidos 19 pacientes, observando una tasa de respuestas del 74%. En otro estudio fase I-II de cetuximab + folfiri se incluyeron 22 pacientes con CCRA, consiguiendo una tasa de respuestas del 59%, y de los 23 pacientes, en 7 pudo realizarse cirugía de metástasis hepáticas (11) (Tabla II).

Las toxicidades más frecuentes asociadas con cetuximab son el rash acneiforme y las reacciones alérgicas. La mayoría de los pacientes experimentan alguna forma de rash, que puede ser severo en 12-19% de pacientes, pero $<2\%$ requiere la suspensión del tratamiento. El rash se presenta como una foliculitis supurativa, que se inicia en cara, cuero cabelludo y tronco en las tres primeras semanas y posteriormente se estabiliza o remite. La aparición y severidad de este rash se ha asociado con la respuesta al tratamiento; en el estudio de Saltz (6) el 30% de los pacientes con rash respondieron al tratamiento mientras que sólo en el 3% de los que no lo presentaron se objetivó respuesta, asimismo el 71% de los pacientes que experimentaron rash grado 3, obtuvieron respuesta. Por lo tanto el desarrollo de rash cutáneo puede ser un marcador de actividad clínica.

TABLA I

Estudio	Fase	Diseño	Tratamiento	n	Tasa respuestas parciales	Tasa control tumoral
Saltz et al (2001)	II	Único brazo	Cetuximab + irinotecán	120	23%	31%
Saltz et al (2002)	II	Único brazo	Cetuximab monoterapia	57	11%	48%
Cunningham et al (2003)	II	Randomizado	Cetuximab monoterapia	111	11%	32%
			Cetuximab + irinotecán	218	23%	56%

TABLA II

Estudio	Fase	Diseño	Tratamiento	n	Tasa respuestas	Tasa control tumoral
Rosenberg et al. (2002)	II	Único brazo	Cetuximab + IFL (Saltz)	29	48%	89%
Lutz et al (2002)	I/II	Dos brazos*	Cetuximab + irinotecán+ 5-FU+LV (AIO)	19	74%	95%
Raoul et al (2003)	I/II	Dos brazos*	Cetuximab + FOLFIRI	22	59%	95%

* Análisis combinado de los dos brazos

Las reacciones alérgicas suelen ser leves (fiebre, escalofríos, urticaria y/o broncoespasmo asintomático) y en general responden bien al tratamiento convencional, suelen ser controladas con antihistamínicos y prolongación del tiempo de infusión y habitualmente ocurren durante la primera infusión. En <4% de los pacientes fueron graves y requirieron la interrupción definitiva de cetuximab. Cuando se usa en combinación con quimioterapia estándar, no parece incrementar la toxicidad de dicho tratamiento.

Se encuentran en marcha estudios con otros esquemas de administración (bisemanal, trisemanal) y estudios de combinación con otros citotóxicos en primera línea de CCRA; el CALGB ha puesto en marcha un estudio que compara FOLFOX-6 con FOLFIRI ± cetuximab en ambos brazos. Otros ensayos están estudiando la combinación con capecitabina e incluso con nuevos fármacos como gefitinib o bevacizumab y con radioterapia. Otros estudios intentan hallar la dosis biológica adecuada en cada paciente, uno de estos estudios está comparando la dosis estándar con una dosis titulada en cada paciente hasta conseguir el desarrollo de una toxicidad cutánea grado 2, dado que parece ser predictiva de respuesta.

EMD 72000

Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el EGFR. Se trata de una IgG1 con un peso molecular de 150 kD, que tiene una vida media más prolongada que otros anticuerpos, lo que puede permitir su administración a intervalos más prolongados. En el estudio fase I realizado por Tewes y cols. (12) la toxicidad limitante de dosis (TLD) se alcanzó con 2.000 mg por lo que la dosis recomendada fue de 1.600 mg cada semana. En el estudio fase I farmacodinámico realizado por Tarberner y cols. (13) se administró EMD 72000 de forma semanal, bisemanal y trisemanal a una dosis fija de 1.200 mg en infusión de 60 minutos. Se incluyeron 22 pacientes, 15 con CCRA. No se observó toxicidad grados 3-4. Se observó una inhibición completa de pEGFR y pMAPK con un descenso del Ki67 y un incremento de p27 en las muestras de piel en todos los esquemas. La media de concentración alcanzada con la administración trisemanal fue 10 veces mayor que la requerida para conseguir la máxima inhibición *in vitro*. De cara a encontrar la dosis óptima biológica, se han iniciado 2 cohortes de 800 y 1.600 mg cada 3 semanas.

ABX-EGF

Se trata de una IgG2 completamente humanizada, que se une con gran afinidad a EGFR (Kd: 50pM), y que bloquea la unión de EGF y TGF- α , inhibe la autofosforilación y reduce la proliferación celular.

Un estudio fase I, que incluyó 43 pacientes con neoplasias avanzadas y 7 de ellos con CCRA, concluyó que la dosis recomendada para los estudios fase II era de 2,5 mg/kg semanal. No se observaron reacciones alérgicas ni efectos secundarios graves, pero sí la aparición de rash acneiforme dosis-dependiente (14).

Los estudios fase II con ABX-EGF en CCRA se encuentran en marcha con una dosis de 2,5 mg/kg semanal en ciclos de 8 semanas de tratamiento. Meropol y cols. (15) presentaron un estudio fase II en 23 pacientes con CCRA pretratado que recibieron ABX-EGF 2,5 mg/kg semanal. Tres pacientes (13%) consiguieron respuesta parcial y 9 (39%) estabilización de enfermedad, sin toxicidad relevante. Dados los buenos resultados se encuentra previsto ampliar el estudio a 100 pacientes. Además, se encuentra en marcha un estudio aleatorizado en combinación con 5-FU y CPT-11 en 1ª línea de pacientes con CCRA.

ANTICUERPOS BIESPECÍFICOS

Existen una serie de anticuerpos que presentan dos brazos diferentes de unión al antígeno y por lo tanto especificidad dual. Uno de los brazos es específico para EGFR mientras que el otro se une a una célula efectora inmunológica. Se han presentado datos sobre tres anticuerpos biespecíficos. M26.1 F(ab')₂ cuyas dianas son EGFR y CD3, reduce el crecimiento tumoral cuando se rodea de linfocitos humanos. MDX-447 tiene como dianas EGFR y CD64 (receptor de IgG) y los datos preliminares muestran actividad inmunológica, buena tolerancia y alguna respuesta biológica en pacientes refractarios. H22-EGF, cuyas dianas son EGFR y CD64 reducen el crecimiento tumoral y aumenta la citotoxicidad celular.

INHIBIDORES DE TIROSIN-KINASA

Estos agentes inhiben de forma competitiva el lugar de unión del magnesio-adenosina trifosfato asociado con el EGFR-TK a concentraciones nanomolares, produciendo una inhibición de la actividad TK, la autofosforilación del EGFR y la proliferación dependiente de

EGF. Existe un gran número de inhibidores de TK bajo desarrollo clínico, y en un intento de clasificarlos se han agrupado por el grado de especificidad con el receptor y por la reversibilidad de su acción (Tabla III).

INHIBIDORES DE CLASE I: INHIBIDORES TIROSIN-KINASA ESPECÍFICOS DE EGFR Y REVERSIBLES

Son los compuestos más desarrollados en la clínica (gefitinib y erlotinib).

GEFITINIB (IRESSA)

Es una anilinoquinazolina sintética, activa por vía oral, potente y altamente selectiva, que inhibe la TK de EGFR *in vitro* con una IC_{50} de 0,02 $\mu\text{mol/L}$, mientras que por el contrario se han demostrado mínimos efectos sobre otras TK (HER2, MAPK, etc.). La inhibición del EGFR por gefitinib inhibe la fosforilación del receptor HER2.

Los estudios preclínicos han mostrado actividad antitumoral en líneas celulares y xenoinjertos de cáncer de mama, colon, próstata, ovario y pulmón, mostrando efecto sinérgico con algunos citotóxicos (paclitaxel, topotecan, cisplatino, oxaliplatino y raltitrexed). El efecto de la combinación de gefitinib con irinotecán ha sido estudiado en líneas celulares, observando que gefitinib es capaz de revertir la resistencia a irinotecán, así como incrementar la biodisponibilidad oral y la actividad antitumoral de las campotecinas. Gefitinib incrementa el efecto del tratamiento radioterápico sin incrementar la toxicidad. La inhibición del crecimiento tumoral con gefitinib no parece estar influenciada por el nivel de expresión de EGFR.

Los estudios farmacocinéticos en modelos animales mostraron una biodisponibilidad tras la ingesta oral del 50% de la dosis, encontrando las mayores concentraciones en órganos de metabolismo y excreción y mayor concentración en el tumor que en plasma. En humanos tras la toma de una dosis de gefitinib, se alcanza el pico plasmático a las 3-7 horas con una vida media de 27-49 horas.

Los estudios fase I han demostrado que la administración diaria de gefitinib es segura, con una farmacocinética dosis-dependiente pero con un alto grado de variabilidad entre pacientes. Los efectos secundarios más comunes son rash cutáneo acneiforme generalmente leve y reversible, náuseas, vómitos y diarrea. A nivel molecular produce una supresión de la fosforilación de EGFR, inhibe la activación de MAPK, incrementa los niveles de p27^{KIP1} y la apoptosis.

Los estudios fase II en pacientes con cáncer de pulmón pretratado mostraron una tasa de respuestas del 18,7% con marcada mejoría de los síntomas, siendo tan activa la dosis de 250 mg como la de 500 mg. Los resultados tan prometedores en pacientes pretratados no pudieron ser confirmados cuando se incorporó gefitinib a la primera línea con quimioterapia, ya que no aumentó el beneficio clínico ni la supervivencia. Esto hizo que la FDA aprobara en mayo del 2003 el tratamiento con gefitinib en monoterapia a dosis de 250 mg/día para pacientes con cáncer no microcítico de pulmón con enfermedad localmente avanzada o metastásica que han progresado a quimioterapia con platino o docetaxel.

En uno de los estudios fase I con 88 pacientes, se incluyeron 21 pacientes con CCRA, 6 de ellos consiguieron estabilización de su enfermedad con reducción de los niveles séricos de CEA en más del 50% (16). En pacientes con CCRA previamente tratado, en un estudio fase II gefitinib se administró a dosis de 750 mg/día, observando evidencia de actividad biológica antitumoral pero no se documentaron respuestas, aunque 8 pacientes consiguieron estabilización de su enfermedad y cinco de ellos reducción del tamaño tumoral sin alcanzar criterios de respuesta. En las muestras de biopsia posttratamiento se observó disminución de los niveles de p-EGFR, p-Akt, p-ERK y Ki-67 (17).

Un estudio fase I-II en 1ª línea de CCRA está evaluando la combinación de gefitinib y 5-FU + LV a dosis estándar. En la fase I, gefitinib fue escalado a dosis de 200-500 mg por día en cohortes de 6 pacientes. Los resultados de la fase I en 26 pacientes muestran que gefitinib a dosis de 500 mg fue bien tolerado, siendo el rash, la diarrea, mucositis y neutropenia los efectos adversos grado 1-2 más frecuentes, observando neutro-

TABLA III

Agente	EGFR IC_{50}	HER2 IC_{50}	Actividad clínica	Desarrollo
Específicos y reversibles				
Gefitinib	0,02	3,7	Pulmón, C y C y próstata	Fase III
Erlotinib	0,02	3,5	Pulmón, C y C y ovario	Fase II
PKI-166	0,02	NR		Fase I
Específicos e irreversibles				
EKB-569	0,038	1,2		Fase I
Reversible Pan-HER				
GW 2016	0,011	0,009		Fase I
Irreversible Pan-HER				
CI-1033	0,0008	0,019	Carcinoma escamoso, piel	Fase I

penia grado 3-4 en 5 pacientes y diarrea grado 3 en un paciente. Se observó una respuesta completa, 5 respuestas parciales y 12 pacientes con estabilización. Estos resultados muestran que gefitinib puede ser administrado con un esquema de 5-FU + LV como tratamiento de primera línea del CCRA (18).

Un estudio fase I ha investigado la combinación de gefitinib con la combinación 5-FU/LV y oxaliplatino, incluyendo 16 pacientes con tumores epiteliales avanzados, obteniendo 3 RP en 13 pacientes valorables. Posteriormente Cho y cols. (19) han presentado un estudio fase II con la combinación de FOLFOX-4 y gefitinib a dosis de 500 mg/día en pacientes con CCRA. Incluyó 16 pacientes en 1ª línea de tratamiento y 16 pacientes pretratados, consiguiendo un 75 y un 23% de respuestas, respectivamente

ERLOTINIB (OSI-774 - TARCEVA)

Es una quinazolina disponible por vía oral que se comporta como un inhibidor selectivo de EGFR. La toxicidad de erlotinib fue evaluada en un estudio fase I con 409 pacientes con neoplasias avanzadas que incluían 9 pacientes con CCRA. Los pacientes en el primer grupo recibieron dosis de 25-100 mg tres veces por semana durante 3 semanas de cada 4, mientras que otro grupo recibió dosis de 50-200 mg/día. La escalada de dosis de 25 a 100 mg no fue limitada por toxicidad en el primer grupo, mientras que en el segundo grupo se observó diarrea y toxicidad cutánea inaceptables a dosis superiores a 150 mg, que se consideró como la máxima dosis tolerada (MTD).

La farmacocinética de erlotinib fue independiente de la dosis, y no se observó acumulación del fármaco con dosis repetidas diarias. En base a este estudio se ha recomendado una dosis de 150 mg/día para testar la actividad de erlotinib.

En un estudio fase II en CCRA pretratado se incluyeron 30 pacientes que recibieron erlotinib a dosis de 150 mg/día. De los 25 pacientes evaluables, 8 (32%) consiguieron enfermedad estable (20). En un estudio fase I en pacientes con tumores sólidos, se observó que la combinación de erlotinib a dosis de 150 mg/día fue factible con el esquema FOLFOX-4 (21).

Erlotinib ha demostrado ser un fármaco activo y bien tolerado en cáncer de ovario, cabeza y cuello, CCRA y pulmón. El efecto secundario más frecuentes fue la aparición de rash acneiforme sobre la facies, torso y brazos.

INHIBIDORES DE CLASE II: INHIBIDORES TIROSIN-KINASA ESPECÍFICOS DE EGFR E IRREVERSIBLES

Esta clase se encuentra representada por EKB-569, un inhibidor de TK que se une irreversiblemente a EGFR y tiene una IC₅₀ de 38,5 µmol/L *in vitro*. En un estudio fase I ha mostrado que es un fármaco seguro tanto en un esquema continuo como intermitente. La MDT en los estudios fase I ha sido de 75 mg/día siendo la TLD la diarrea grado 3. Los efectos secundarios observados fueron *rash* cutáneo y diarrea. Estudios preclínicos en modelos murinos de poliposis adenomatosa familiar el tratamiento con EKB-569 y Sulindac ha demostrado que puede prevenir la generación de pólipos. Salazar y cols. (22), llevaron a cabo un estudio fase I con EKB-569 + FOLFIRI para determinar la MDT y seguridad de la combinación en 1ª línea de CCRA, encontrando que la TLD fue de 75 mg/día. Para los estudios fase II se ha recomendado una dosis de 35 mg/día con el esquema FOLFIRI o 50 mg/día de EKB-569 con un esquema de FOLFIRI modificado.

INHIBIDORES DE CLASE III: INHIBIDORES TIROSIN-KINASA REVERSIBLES PAN-HER

En aquellas situaciones en las que existe sobreexpresión de más de un miembro de la familia EGFR, un inhibidor que simultáneamente bloquea varios receptores puede tener ventajas terapéuticas. GW 2016 (Lapatinib) inhibe la actividad TK de EGFR y Her2, con una IC₅₀ de 10 nmol/L para EGFR y una IC₅₀ de 9 nmol/L para Her2. Sin embargo GW 2016 no inhibe de forma satisfactoria HER4. Tiene una vida media de unas 14 horas y su absorción se incrementa con la ingesta de alimentos lipídicos. En los estudios fase I no se ha observado toxicidad grados 3-4 excepto la apari-

TABLA IV

Esquema	Nº pacientes	Tasa respuesta (%)	TTP (meses)	Sup. global (meses)	Sup. 1 año (%)
Kabbinavar					
5-FU-LV	36	17	5,2	13,8	58
5-FU-LV + bevacizumab (5 mg/kg)	35	40	9	21,5	74
5-FU-LV + bevacizumab (10 mg/kg)	33	24	7,2	16,1	61
Hurwitz					
IFL + placebo	412	35	6,2	15,6	
IFL + bevacizumab	403	45	10,6	20,3	
Giantonio					
IFL dosis plenas + bevacizumab	20	40	12,1		
IFL dosis reducidas + bevacizumab	72	44	10,8		

ción de reflujo gastroesofágico grado 3. En los estudios fase I se ha observado una tasa de respuestas en los pacientes con CCRA de un 12%. Se han realizado diversos estudios en pacientes con CCRA en progresión tras una combinación de 5-FU + oxaliplatino/irinotecán, observando que la combinación de estos esquemas con GW 2016 a una dosis de 1.800 mg/día es segura, aunque todavía no existen disponibles datos de eficacia (23).

INHIBIDORES DE CLASE IV: INHIBIDORES TIROSIN-KINASA IRREVERSIBLES PAN-HER

CI-1033 es una 4-anilinoquinazolina que de forma irreversible inhibe *in vitro* la actividad catalítica de los tres miembros activos de la familia: EGFR, HER2 y HER4. Este compuesto está en su evaluación fase I, y sus efectos adversos presentados incluyen: rash acneiforme, vómitos, diarrea, trombopenia y un episodio de reacción de hipersensibilidad reversible. Ha demostrado incrementar los efectos citotóxicos de otros fármacos como irinotecán *in vitro*.

INHIBIDORES DE LA ANGIOGÉNESIS

La angiogénesis, el proceso de generación de nuevos vasos sanguíneos, está implicada en varios procesos patológicos como el cáncer. Folkman y cols. (24) observaron que sin una neovascularización funcional, la proliferación de células tumorales se reduce, produciéndose una inhibición del crecimiento tumoral.

El tratamiento antiangiogénico tiene varias ventajas potenciales; es aplicable para casi todos los tumores sólidos, tiene el potencial de actuar sobre la biología tumoral a lo largo de todo el desarrollo neoplásico (inicio, progresión, invasión y metástasis), es poco tóxico dado que la angiogénesis en adultos ocurre sólo durante la reproducción y cicatrización de heridas, la distribución del fármaco está simplificada porque no se requiere la difusión del fármaco al intersticio, el desarrollo de resistencias es poco probable ya que las células endoteliales son genéticamente estables, y finalmente se ha observado actividad antitumoral sinérgica o aditiva con distintos citotóxicos.

La angiogénesis es un complejo proceso regulado por numerosos factores pro y antiangiogénicos. Los factores proangiogénicos pueden ser secretados en respuesta a numerosas proteínas del microambiente, incluyendo EGF, FGF, PDGF, ILGF e interleukinas. Otros posibles estímulos son la hipoxia, descenso del pH, hipoglucemia y mediadores inflamatorios como la ciclooxigenasa-2 y las prostaglandinas. Aunque se han implicado numerosos factores de crecimiento, el factor de crecimiento vésulo-endotelial (VEGF) es el que se supone que juega un papel clave en la angiogénesis tumoral (25).

La familia del VEGF incluye varios miembros, siendo el más importante en su actividad antiangiogénica el VEGF-A. El VEGF es una glicoproteína con un peso

molecular de 45Kd. Presenta distintas isoformas, de las cuales el VEGF₁₆₅ parece ser la más prominente en la mayoría de sistemas y tiene una potencia de 50-100 veces superior en cultivos de células endoteliales (26). El VEGF muestra actividad mitogénica para células endoteliales y puede inducir una respuesta angiogénica en modelos *in vivo*. Es capaz asimismo de inducir permeabilidad vascular, actuar como un factor favorecedor de la supervivencia de las células endoteliales, incrementar la expresión de colagenasas y mantener la supervivencia vascular por la regulación de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2 y A1 en las células endoteliales.

El VEGF se une a dos receptores de TK: Flk-1 (receptor VEGF 1) y KDR (receptor VEGF 2). Se cree que el receptor KDR es el responsable de la actividad mitogénica para las células endoteliales, mientras que el receptor Flk-1 probablemente funciona de manera reguladora favoreciendo la unión del receptor con el ligando sin activar la señal de transducción (27,28).

Se han encontrado niveles elevados de VEGF en la mayoría de tumores humanos examinados, lo que tiene significación pronóstica negativa. La importancia del VEGF en la angiogénesis, la localización de los receptores del VEGF y la observación de su impacto en el pronóstico, han hecho del VEGF y sus receptores una prometedora diana terapéutica en el tratamiento del cáncer. La inhibición del VEGF puede llevarse a cabo mediante distintas estrategias como los anticuerpos monoclonales antiVEGF, anticuerpos contra los receptores, pequeñas moléculas que interfieren en la unión del VEGF o en la señal del receptor y ribozimas que degradan el mRNA del receptor de VEGF.

BEVACIZUMAB

El bevacizumab, también conocido como rhuMab-VEGF, es un anticuerpo monoclonal humanizado que neutraliza todas las isoformas de VEGF, compuesto de un esqueleto humano IgG y regiones de unión del antígeno murinas. El hecho de que sea un anticuerpo humanizado le confiere mayor vida media y menor inmunogenicidad. Tiene una masa molecular de 149 Kd, y no es capaz de reconocer otros factores de crecimiento testados como el EGF, FGF o el PDGF. El anticuerpo neutraliza las propiedades biológicas del VEGF humano incluyendo la actividad mitogénica de las células endoteliales, la permeabilidad vascular y las propiedades angiogénicas.

Bevacizumab ha mostrado eficacia en distintos modelos tumorales, encontrando tras el tratamiento un significativo descenso de la densidad vascular. En modelos animales se ha demostrado que la asociación de bevacizumab con citotóxicos aumenta su actividad biológica. Bevacizumab ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de primera línea del CCRA (26.02.2004)

Los estudios fase I han demostrado escasa distribución extravascular del fármaco, con una farmacocinética lineal y una vida media de 17 días. El primer estudio fase I incluyó 25 pacientes tratados en 5 niveles de dosis

desde 0,1 a 10 mg/kg; no se observó toxicidad grado 3-4, aunque hubo dos episodios de sangrado severo. Se objetivó una respuesta menor y 12 estabilizaciones. En un estudio fase Ib posterior, se incluyeron pacientes tratados en combinación con citotóxicos, mostrando que bevacizumab se puede combinar con distintos esquemas de quimioterapia. En la primera administración la infusión de bevacizumab se realiza en 60 minutos y las posteriores en 30 minutos.

Un estudio fase II aleatorizado de bevacizumab en CCRA fue diseñado para evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética del fármaco en combinación con 5-FU-LV. El estudio incluyó 104 pacientes aleatorizados a recibir el esquema de Roswell Park como único tratamiento o con bevacizumab a dosis bajas (5 mg/kg cada 2 semanas) o dosis altas (10 mg/kg cada 2 semanas) (29). La tasa de respuestas fue del 17% en el brazo control, 40% en el brazo de dosis bajas y 24% en el de dosis altas de bevacizumab. El tiempo a progresión (TTP) también fue favorable al brazo de dosis bajas de bevacizumab 9,0 *versus* 7,2 en el de altas dosis y 5,0 meses en el brazo control. Los datos de supervivencia también favorecían al brazo de dosis bajas del fármaco 21,5 *versus* 13,8 meses. Cuando se realizó un análisis multivariante, sorprendentemente se observó que los pacientes con factores más desfavorables eran los que más se beneficiaron del tratamiento. El tratamiento fue bien tolerado, siendo los efectos secundarios más frecuentes la diarrea, leucopenia y estomatitis atribuibles a 5-FU-LV. Los pacientes que recibieron bevacizumab presentaron con mayor frecuencia cefalea, rash cutáneo, tiritona, hipertensión, complicaciones hemorrágicas y trombóticas.

Hurwitz y cols. (30), presentaron los resultados de un estudio fase III donde los pacientes eran aleatorizados a recibir IFL, IFL + bevacizumab (5 mg/kg cada 2 semanas) o 5-FU-LV + bevacizumab como tratamiento de primera línea. El último brazo fue cerrado prematuramente tras establecer la seguridad del brazo de combinación de IFL + bevacizumab. Tras incluir más de 800 pacientes, los resultados mostraron un incremento en la tasa de respuestas para el brazo de combinación (45 *vs* 35%), la mediana de duración de la respuesta (10,4 *vs* 7,1 meses), supervivencia libre de progresión (10,6 *vs* 6,2 meses) y la supervivencia global (20,3 *vs* 15,6 meses). No se observaron diferencias significativas en los efectos adversos excepto en el incremento de hipertensión en el brazo con bevacizumab (11 *vs* 2%).

Giantonio y cols. (31), han presentado un estudio fase II de combinación del esquema IFL con bevacizumab (10 mg/kg cada 2 semanas) en CCRA. En este estudio, los primeros 20 pacientes recibieron el régimen IFL a dosis plenas como en el estudio anterior, no obstante, debido a la notificación de muertes tóxicas, las dosis de irinotecán y 5-FU fueron reducidas. Se incluyeron un total de 92 pacientes, observando una tasa de respuestas del 40% y una mediana de tiempo a la progresión de 12,1 meses. Los efectos adversos grado 3-4 fueron los esperados para la combinación IFL.

Benson y cols. (32) llevaron a cabo un estudio en pacientes con CCRA que habían progresado tras trata-

miento con fluorpirimidinas y/o irinotecán. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir bevacizumab a dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas, FOLFOX-4 o bevacizumab + FOLFOX-4. En un primer análisis de 223 pacientes se observó un incremento en los sangrados y la hipertensión para los pacientes que recibieron bevacizumab.

Entre los efectos secundarios más frecuentes destacan: hipertensión arterial, hemorragia, fenómenos trombóticos, proteinuria y retraso de la cicatrización de heridas, así como perforación gastrointestinal. Se recomienda no administrarse antes de los 28 días tras cirugía mayor.

SU 5416 (SEMAXINIB)

SU5416 es un inhibidor de TK que bloquea la actividad del receptor Flk-1 del VEGF. En modelos animales de metástasis hepáticas SU5416 disminuye el número de metástasis en un 48%, la formación de vasos en un 42% y la tasa de apoptosis fue multiplicada por 3 en las células tumorales y por 19 en las células endoteliales (33).

Se han realizado dos estudios fase I de SU 5416. Uno de ellos estableció como dosis recomendada para los estudios fase II 145 mg/m² dos veces por semana, siendo la cefalea intensa y resistente y la emesis las TLD, reversibles a las 24-48 horas del comienzo. El otro estudio fase I con el mismo esquema de administración de dos veces por semana mostró que la cefalea y la emesis eran dosis dependientes. Además se demostró incremento de la permeabilidad vascular al evaluar con RMN con contraste dinámico. Se ha observado con el tratamiento con SU 5416 mayor número de trombosis, por lo que en algunos estudios se ha recomendado la administración de anticoagulación profiláctica. Dado que uno de los excipientes del fármaco es el Cremophor®, se ha recomendado la administración de antihistamínicos y esteroides para evitar reacciones de hipersensibilidad (34).

Presenta una vida media de 96 horas, lo que indica una unión competitiva muy estrecha al sitio de unión ATP de la TK. El fármaco no se acumula en plasma y su excreción es mayoritariamente biliar. No se ha observado modificación de la farmacocinética del SU 5416 cuando se coadministra con 5-FU-LV.

En un estudio fase II en pacientes pretratados se incluyeron 15 pacientes de los cuales 7 obtuvieron estabilización de enfermedad.

Un estudio fase I-II evaluó la combinación de SU 5416 con 5-FU-LV (esquema Mayo o Roswell Park); se incluyeron 28 pacientes objetivando una tasa de respuestas del 36% con una mediana de TTP de 9,0 meses y una mediana de supervivencia de 22,6 meses, observando menor toxicidad con el esquema semanal. Posteriormente, se realizó un estudio fase III con el esquema 5-FU-LV ± SU 5416, que se cerró de forma prematura por ausencia de eficacia e incremento de los efectos adversos en la rama experimental.

SU 6668

Es una pequeña molécula que se administra por vía oral que interfiere con la proliferación y neovascularización al inhibir la actividad TK del receptor Flk-1/KDR. Interrumpe asimismo, otras señales a través de la inhibición de la fosforilación del receptor de FGF y PDGF. En un estudio fase I, fue bien tolerado a dosis de 300 mg/m² dos veces al día, presentando leve toxicidad en forma de astenia, mialgias o toxicidad gastrointestinal. Se encuentran planeados estudios fase II y III, aunque todavía no se ha objetivado ninguna respuesta.

PTK787/ZK 222584 (PTK/ZK)

PTK/ZK es un compuesto oral de la familia de las aminofalazinas, que actúa como potente y selectivo inhibidor de la TK VEGF-R, específicamente sobre el receptor KDR/flk-1. PTK/ZK puede inhibir otras kinasas de la misma familia como la TK del receptor β PDGF y la TK de la proteína c-Kit (35).

En modelos animales inhibe el crecimiento de xenoinjertos subcutáneos y reduce el número de microvasos en el interior del tumor. Los estudios fase I incluyeron regímenes de administración diaria o dos veces por día en pacientes con cáncer avanzado. Las dosis administradas variaban de 50 a 2.000 mg/día. Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas, astenia, vómitos y mareo. En un subgrupo de 20 pacientes con CCRA con metástasis hepáticas tratados en los ensayos fase I, se encontró que PTK/ZK es rápidamente absorbido, con una vida media de 4-5 horas. En estos estudios se observaron efectos adversos como ataxia, vómitos, hipertensión que fueron reversibles al suspender el tratamiento. De los 16 paciente evaluables para respuesta se observaron 8 estabilizaciones y 8 progresiones. En un esquema de administración dos veces por día, se incluyeron 23 pacientes con CCRA, que recibieron PTK/ZK a dosis de 150 a 1.000 mg dos veces por día. En los 13 pacientes evaluables para respuesta se han encontrado 4 respuestas menores y 6 estabilizaciones. Se han realizado estudios con RMN con contraste dinámico observando reducción en la perfusión tumoral, en la vascularización tumoral y en la permeabilidad vascular en los pacientes tratados con PTK/ZK (36).

La dosis y pauta continua de 1.250 mg/día se ha seleccionado como dosis segura y biológicamente activa. En un estudio de monoterapia que incluyó 21 pacientes con CCRA pretratados, se observó una mediana de TTP de 2,8 meses y una supervivencia media global de 9,2 meses.

En un estudio fase Ib con PTK/ZK en combinación con oxaliplatino y 5-FU-LV en 1ª línea de tratamiento en 34 pacientes con CCRA, se observó que el tratamiento podía administrarse con seguridad a sus dosis terapéuticas establecidas con una tasa de respuesta preliminar del 54%, con una mediana de TTP de 10,8 meses (37). En otro estudio de similares características con FOLFIRI se observó que la combinación es segura y datos muy preliminares apuntaban a una tasa de res-

puestas del 44%. Se encuentran en marcha diversos estudios fase III de combinación de PTK/ZK con esquemas clásicos de quimioterapia en 1ª línea de CCRA (estudio CONFIRM 1).

INHIBIDORES DE LAS METALOPROTEINASAS DE LA MATRIZ (MMP)

Las MMP constituyen una familia de endopeptidasas, enzimas dependientes del zinc capaces de degradar casi todos los componentes de la matriz extracelular. Por lo tanto, son esenciales en distintos procesos fisiológicos, además de desempeñar un papel importante en procesos patológicos como el cáncer (invasión tumoral, regulación del ciclo celular, angiogénesis y metástasis). Debido a la importancia de las consecuencias que conlleva un aumento de la expresión o actividad de las MMP, es vital la existencia de un estricto control en la regulación de estas enzimas. Los principales inhibidores endógenos son la α_2 -macroglobulina y los inhibidores tisulares de MMP (TIMPS). Muchas de las MMP están localizadas en la región cromosómica 11q23, región que se encuentra amplificada en varios tumores sólidos. En el CCR se ha encontrado que la presencia de MMP-1 está asociada a mal pronóstico, siendo esta asociación independiente del estadio. Un aumento de la expresión de MMP-9 está correlacionada con metástasis sincrónicas y con el estadio. Asimismo, se ha encontrado un incremento de la expresión de MMP-11 en tejido tumoral con respecto a la mucosa normal adyacente (38).

Marimastat (BB-2516) es un inhibidor de MMP de amplio espectro enzimático, el más desarrollado en CCRA. Ensayos en fase I han encontrado actividad biológica con dosis de 10-25 mg dos veces al día. Sus efectos secundarios más importantes son la astenia y un síndrome musculoesquelético que son reversibles al finalizar el tratamiento.

King y cols. (39) en un estudio fase III incluyen 121 pacientes con CCRA con metástasis hepáticas inoperables, aleatorizando a los pacientes a recibir tratamiento con quimioterapia con o sin marimastat a dosis de 10 mg dos veces al día. En este estudio no encontraron diferencias en la mediana de supervivencia ni en el tiempo a la progresión entre los dos grupos. Sin embargo, los pacientes que recibían marimastat y presentaban síndrome musculoesquelético presentaban una mediana de supervivencia significativamente mayor que aquellos que no la presentaban (619 vs 184 días) y mayor que los que recibían placebo (619 vs 410 días), por lo que este efecto adverso puede ser un marcador de actividad biológica del fármaco. Otros estudios de marimastat en CCRA, han demostrado un descenso en las cifras de CEA cuando se administran dos dosis diarias en comparación con una dosis única (40). Hasta el momento actual, marimastat únicamente ha demostrado actividad en cáncer gástrico avanzado. Los estudios con otros inhibidores de MMP en CCRA se encuentran en estadios más preliminares.

TALIDOMIDA

La talidomida es un derivado del ácido glutámico, utilizado con efecto sedativo y para las náuseas en el embarazo, que fue retirado del mercado por la producción de efectos teratogénos. Posteriormente ha demostrado ser útil en el tratamiento del eritema nodoso leproso, la enfermedad injerto contra huésped crónica y el mieloma refractario. El mecanismo de acción de talidomida es complejo y no del todo conocido; es un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), tiene un efecto inmunomodulador y antiangiogénico al inhibir el FGFb, interfiriendo el crecimiento de las células endoteliales y la migración (41).

Los estudios en Oncología se iniciaron en los años 60. En los estudios fase I, se administraron dosis entre 600-1.400 mg/día si objetivar respuestas aunque en 7 de 21 pacientes se objetivó una mejoría de la calidad de vida dado su efecto sedativo y antiaquético.

En un estudio fase II en pacientes con CCRA refractario, se incluyeron 17 pacientes que recibieron talidomida a dosis de 200 mg/día, con escalada de dosis de 200 mg/día cada dos semanas hasta alcanzar una dosis de 800 mg/día. De los 14 pacientes evaluables para respuesta, no se encontró ninguna respuesta objetiva y la mediana de supervivencia fue de 3,6 meses. La mitad de los pacientes no alcanzó la dosis máxima, bien por progresión de enfermedad o por toxicidad. Las toxicidades más relevantes fueron constipación, mareo, somnolencia, sequedad de boca, rash cutáneo, náuseas y parestias (42).

La eficacia de talidomida en combinación con irinotecán en CCRA fue demostrada en un estudio piloto de la Universidad de Arkansas. Los datos de este estudio demostraron una buena tasa de respuestas con menos efectos secundarios gastrointestinales que los esperados con irinotecán en monoterapia. Con estas premisas se ha presentado un estudio fase II en segunda línea en pacientes que habían progresado a quimioterapia con 5-FU. Se incluyeron 30 pacientes que recibieron irinotecán 350 mg/m² cada 3 semanas y 400 mg/día de talidomida. Se objetivaron 3 respuestas completas, 4 respuestas parciales y 11 estabilizaciones, con una mediana de TTP de 5,5 meses y una mediana de supervivencia de 16 meses. Uno de los hechos más llamativos del estudio es el marcado descenso de la toxicidad gastrointestinal con respecto a la esperada con irinotecán en monoterapia (diarrea grado 3-4 esperada 20-30% y observada 2%) (43).

INHIBIDORES DE LA SEÑAL DE TRANSDUCCIÓN-RAS

El protooncogén RAS es una proteína monomérica de 21 kD con tres isómeros principales H, N y K-RAS, que se localiza en el interior de la membrana celular. Las proteínas RAS funcionan como interruptores entre la inactiva guanosina difosfato y la activa guanosina trifosfato, traduciendo señales desde la superficie de los receptores como el EGFR hacia una

red de proteínas que regulan el crecimiento y la diferenciación celular (44). Cuando se produce una mutación, los genes RAS codifican la activación de proteínas implicadas en el desarrollo y progresión tumoral.

Las mutaciones del RAS han sido identificadas en el 90% de las neoplasias de páncreas, el 55% de los colangiocarcinomas y el 50% de los carcinomas colorrectales. Las mutaciones del K-RAS aparecen en cáncer de pulmón no microcítico, CCRA y cáncer de páncreas, H-RAS en cáncer de vejiga, renal y de tiroides, y N-RAS en melanoma, hepatocarcinoma y enfermedades hematológicas (45,46). Entre los inhibidores de la señal de transducción del RAS los más estudiados son los inhibidores de la farnesyltransferasa, los oligonucleótidos antisentido y el flavopiridol.

INHIBIDORES FARNESYLTRANSFERASA (FTIS)

La farnesyltransferasa es una enzima que transfiere farnesyl isoprenoides a proteínas asociadas con la membrana celular. Los FTIs que fueron desarrollados como tratamiento de los tumores RAS-dependientes, pueden inhibir el crecimiento de células malignas y la formación tumoral. Asimismo, la secreción de VEGF puede ser parcialmente suprimida por FTIs. En monoterapia, los FTIs pueden ser eficaces contra lesiones premalignas y pueden tener la capacidad de bloquear el crecimiento de micrometástasis y pueden actuar como radiosensibilizantes y coadyuvantes de quimioterapia.

Los FTIs más estudiados son R115777 (Tipifinib-ZARNESTRA®) y SCH66336 (Lonafermib).

R115777 es un potente y selectivo FTI que se administra por vía oral. En estudios fase I, dosis de 25-180 mg/kg dos veces al día suprimen el crecimiento del tumor en un 11-81% en tumores de colon y páncreas (47).

En un ensayo fase I, R115777 se administró dos veces al día durante 21 días cada 4 semanas a dosis diarias de 60-420 mg/m² a pacientes con tumores sólidos. Las principales TLD fueron neutropenia y trombocitopenia grado 3-4 y astenia grado 3. Esto sucedió en 3 de 4 pacientes con dosis de ≥ 300 mg/m² pero en sólo 2 de 8 pacientes con dosis menores. Con una MTD de 240 mg/m², 2 pacientes presentaron estabilización de la enfermedad tras 6 meses (48).

En un ensayo fase I se administró 2 veces al día durante 5 días cada 2 semanas en pacientes con cáncer avanzado, con escalada de dosis de 25-325 mg en solución o cápsulas de 500-1.300 mg. A pesar de la leve e infrecuente toxicidad hematológica, la neutropenia grado 3 fue dosis limitante en uno de 6 pacientes y la astenia en 4 de cada 6 pacientes a las dosis más altas. Se objetivó una respuesta menor en un paciente con CCRA e incluso un descenso del CEA y se consiguió una enfermedad estable mantenida durante 5 meses. En otro ensayo clínico, R115777 fue administrado 2 veces al día durante 5 días cada 2 sema-

nas, con escalada de dosis (25-1.300 mg/día). La toxicidad limitante de dosis fue neuropatía, astenia y descenso del PS con dosis de 1.300 mg. Dosis menores fueron bien toleradas. Un paciente con CCRA que recibió 500 mg dos veces al día durante tres semanas de cada cuatro, tuvo un 46% de disminución del CEA con mejoría sintomática y estabilización de enfermedad durante 5 meses (49). Cuando se administró dos veces al día durante 3 semanas cada 4 semanas, la neutropenia y trombopenia fueron las toxicidades limitantes de dosis con 240 mg/m². Un paciente con CCRA tuvo una respuesta menor con más de 50% de descenso del CEA.

Se han presentado los resultados de un estudio fase II de R115777 en 1ª línea de CCRA, donde se incluyeron a 62 pacientes a los que se administró el fármaco a dosis de 300 mg dos veces al día durante 3 semanas de cada 4. En los 51 pacientes elegibles, se observó una tasa de respuestas del 6%, con una mediana de TTP de 1,7 meses y una mediana de supervivencia de 7,9 meses. En un ensayo fase III en CCRA se comparó R115777 (300 mg día 21 d/28 d) frente a placebo en pacientes pretratados. Se incluyeron 368 pacientes y no se objetivaron diferencias significativas en la supervivencia global entre los dos brazos (5,7 vs 6,1 meses). Estos estudios sugieren que R115777 en monoterapia no es activo en CCRA en 1ª línea de tratamiento ni en pacientes pretratados (50).

Sin embargo, otros estudios de combinación de R115777 con 5-FU-LV (esquema De Gramont), con capecitabina, y CPT-11 han demostrado toxicidad tolerable y actividad en CCRA (51-53).

SCH 66336 (Lonafarnib) es un FTI de administración oral que ha demostrado *in vivo* supresión en el crecimiento de tumores con mutaciones de K-RAS como en DLD colorrectal, HCTIIG colorrectal y Mia-Paca-2 páncreas. En un reciente ensayo fase I, 20 pacientes con tumores sólidos recibieron tratamiento dos veces al día durante 7 días cada 3 semanas. La TLD fue náuseas, vómitos, diarrea y astenia con 400 mg dos veces al día. En un paciente tratado previamente con CPNCP se observó una respuesta parcial. En un estudio fase II con 200 mg dos veces al día en 21 pacientes con CCRA refractario a 5-FU e irinotecán, no se objetivaron respuestas, consiguiendo una estabilización de la enfermedad en 3 pacientes. Los principales efectos secundarios fueron astenia grado 3 (14%), diarrea grado 3 (42%) y náuseas grado 2 (16%) (54).

OLIGONUCLEÓTIDOS ANTISENTIDO

ISIS 2503 es un oligonucleótido antisentido diseñado para inhibir la expresión de la proteína Ras al hibridar la región 5' del RNAm del H-ras.

Se ha observado actividad en cáncer de páncreas con mutaciones de K-ras y en líneas HT-29 de cáncer de colon RAS+. La dosis recomendada es de 6 mg/kg en infusión continua de 14 días cada 21 días. La toxicidad

es tolerable con trombopenia y astenia como únicos efectos adversos. En un ensayo fase I, este fármaco fue bien tolerado a dosis de 10 mg/kg/día en infusión continua de 14 días sin toxicidad limitante de dosis. En 4 pacientes se consiguió una estabilización de la enfermedad (55). Fundamentalmente se ha desarrollado en cáncer de páncreas.

FLAVOPIRIDOL

Es un inhibidor de la ciclina dependiente de kinasa (CDK), enzima encargada de regular el ciclo celular, derivado del *Dysoylum binectareferum* (planta nativa de la India). Flavopiridol parece tener un potencial considerable en revertir la resistencia a la quimioterapia través de la inducción de apoptosis (56). En modelos preclínicos, asociado a mitomicina C, paclitaxel y docetaxel favorece la citotoxicidad en unas líneas celulares de carcinoma gástrico.

En un ensayo fase I del NCI, la MTD fue 50 mg/m²/día durante 3 días y la TLD fue diarrea. Si aumentamos a 78 mg/m²/día y asociamos colestiramina y loperamida como tratamiento profiláctico de la diarrea, la dosis se puede aumentar (57). En un ensayo fase I de administración semanal en infusión continua de 24 horas, se incluyeron 29 pacientes que recibieron dosis de 40-120 mg/m², observando que la MTD fue de 100 mg/m² y la dosis recomendada de 80 mg/m². Las toxicidades limitantes fueron disnea y dolor abdominal, aunque fue bien tolerado y con baja incidencia de diarrea y trombosis.

En un ensayo fase I en pacientes con tumores sólidos se administró irinotecán 100 mg/m² seguido a las 7 horas de flavopiridol 10-70 mg/m² durante 1 hora cada 4 semanas con 2 semanas de descanso. De los 39 pacientes analizados, 25 tenían CCRA. Fue posible escalar semanalmente la dosis de flavopiridol desde 60 mg/m² con irinotecán 100 mg/m² hasta la aparición de toxicidad hematológica. También fue posible escalar semanalmente las dosis de flavopiridol desde 60 mg/m² con irinotecán 125 mg/m² en pacientes que habían recibido poco tratamiento previo (58). La dosis recomendada para investigar en ensayos fase II fue de irinotecán 100 mg/m² y flavopiridol 60 mg/m². Se observaron 3 respuestas parciales y en los 25 pacientes con CCRA la supervivencia a 1 año fue del 64%, dato no desdeñable teniendo en cuenta que se habían incluido pacientes tratados con irinotecán y oxaliplatino. Esta sinergia entre irinotecán y flavopiridol en CCRA se ha demostrado cuando se administra irinotecán 7-16 horas antes que flavopiridol. Esto está asociado con la modulación de algunas dianas moleculares como p21, p53 y Drg1. En conclusión, flavopiridol en combinación con irinotecán y otros agentes es capaz de inducir apoptosis y se puede administrar de forma segura.

En un ensayo fase II, Aklilu y cols. administraron flavopiridol a dosis de 50 mg/m²/día en infusión continua de 72 horas cada 14 días a 20 pacientes con CCRA no tratados previamente. No se objetivaron

respuestas aunque 5 pacientes presentaron estabilización de la enfermedad con una media de 7 semanas. La mediana de TTP fue de 8 semanas y la de supervivencia de 65 semanas. La principal toxicidad grado 3-4 fue diarrea, astenia e hiperglucemia en el 21, 11 y 11% respectivamente (59). Parece según estos datos que como agente único no tiene actividad en pacientes con CCRA.

Futuros ensayos en CCRA se realizarán en combinación con FOLFIRI o en combinación con cisplatino para el tratamiento del cáncer gastrointestinal.

INHIBIDORES DE LA CICLOOXIGENASA 2 (COX-2)

El interés en la Cox-2 como diana terapéutica del cáncer colorrectal aparece tras la observación en estudios epidemiológicos que demuestran una reducción en la incidencia entre los consumidores crónicos de AAS y AINE. La enzima Cox regula la síntesis de prostaglandinas y eicosanoides. Las isoformas del Cox incluyen la Cox-1, constitutivamente expresada y la Cox-2 que es inducible. La Cox-2 se incrementa en respuesta a citocinas de la respuesta inflamatoria, factores de crecimiento y promotores tumorales. Se encuentra sobreexpresada en el 40% de los adenomas colorrectales y el 80% de los adenocarcinomas. Esta sobreexpresión está asociada con la progresión de adenoma a adenocarcinoma colorrectal.

Datos experimentales sugieren que los inhibidores de la Cox-2 pueden retrasar el crecimiento tumoral e inhibir el desarrollo de metástasis (60,61). Además podrían disminuir la toxicidad al combinarse con quimioterapia. En el momento actual dos fármacos inhibidores de la Cox-2, celecoxib y rofecoxib se están ensayando en distintos tipos de cáncer incluido el cáncer colorrectal (62). En modelos preclínicos celecoxib ha demostrado incrementar el efecto antitumoral de irinotecán y disminuir la diarrea de manera dosis-dependiente (63,64). Los inhibidores de la Cox-2 se han estudiado en combinación con numerosos agentes citotóxicos (vinblastina, taxanos, irinotecán) observando una disminución de la toxicidad e incremento de su actividad. También se ha visto que los inhibidores de la Cox-2 pueden aumentar la apoptosis inducida por mitomicina C *in vivo*.

Steinbach y cols. han demostrado que celecoxib 400 mg/m² dos veces al día, se asocia a una reducción significativa en el desarrollo de la poliposis adenomatosa familiar comparado con placebo. Este efecto es mediado por mecanismos que afectan a la apoptosis, angiogénesis y la regulación del ciclo celular (65). En un ensayo fase II, Blanke y cols. combinan 800 mg/día de celecoxib con el esquema IFL en 23 pacientes con CCRA no tratado previamente. De los 18 pacientes evaluables, se observó una tasa de respuestas del 28 y un 56% de estabilizaciones (66). En un reciente estudio fase II se administró celecoxib a dosis de 800 mg al día con el esquema IFL y glutamina en 1ª línea de CCRA. Se incluyeron 41 pacientes

observando una tasa de respuestas del 41,9% y muy leve reducción de la diarrea grado 4 y la fiebre neutropénica (67). Lin y cols. en un análisis retrospectivo de 67 pacientes a los que se administró capecitabina con o sin celecoxib en primera o segunda línea de tratamiento de CCRA, observó que celecoxib atenúa el síndrome de mano-pie inducido por capecitabina, y sugiere un aumento en el TTP de la enfermedad (68).

En un ensayo fase I-II en pacientes con CCRA refractario, se demostró la seguridad de la combinación de rofecoxib a dosis de 50 mg/día durante 8 semanas en combinación con 5-FU 200 mg/m² en infusión continua e irinotecán a dosis ascendente. La diarrea y la mucositis fueron menores a los esperados con regímenes similares. Se obtuvieron respuestas objetivas en todos los niveles de dosis, con una tasa de respuestas de 46 y 40% enfermedad estable.

Las prostaglandinas tienen propiedades radioprotectoras, por lo que la inhibición de prostaglandinas podría tener un efecto potenciador de la radiación (69). Estos efectos son dosis-dependiente y se pueden atribuir a la inducción de apoptosis. Además la radioterapia potencia el efecto antiangiogénico de rofecoxib.

Los inhibidores Cox-2 pueden tener como aplicaciones terapéuticas la quimioprevención de la enfermedad polipósica, la prevención de la recidiva tras cirugía y en la enfermedad metastásica en combinación con quimioterapia o radioterapia.

En el momento actual se encuentra en marcha o pendientes de iniciarse diversos estudios de combinación de inhibidores de Cox-2 con quimioterapia tanto en adyuvancia como en enfermedad avanzada (Optimox-2).

TERAPIA GÉNICA

Hay muchos factores que hacen del cáncer colorrectal una diana particularmente atractiva para la terapia génica. A diferencia de otros tumores, el CCRA está a menudo confinado a órganos específicos como el hígado o a compartimentos como la cavidad peritoneal. Esto puede ser una ventaja para el desarrollo de un vector genético que maximice la exposición tumoral y minimice la toxicidad sistémica (70). Dentro de la terapia génica podemos incluir distintas modalidades como la corrección génica, la manipulación inmunogenética, la virusterapia y el sistema ADEPT (*virus directed enzyme prodrug*):

1. *Corrección genética*: utiliza vectores víricos para reintroducir genes que produzcan una corrección fenotípica. Varias mutaciones del CCRA como el gen supresor de tumores p53 (45-60% de los casos de CCR) o el proto-oncogén KRAS (50-60%) han sido evaluados como dianas terapéuticas. El reemplazo de la p53 sensibiliza a las células del CCRA a los agentes citotóxicos convencionales como el 5-FU, presumiblemente mediante la vía de la apoptosis. Estudios preclínicos indican que es factible administrar adeno-

virus que codifiquen la p53 sin toxicidad significativa, consiguiendo detener el crecimiento e inducir la apoptosis celular.

En un ensayo fase I, Verook y cols. administraron adenovirus de p53 a través de catéteres arteriales hepáticos en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. De 12 pacientes que recibieron infusión intraarterial de 5-FU, 11 tuvieron una reducción >50% del volumen tumoral. Los efectos secundarios más frecuentes fueron una elevación de las transaminasas, asintomática en el 25% de los pacientes (71). Se ha demostrado en ratas una regresión tumoral significativa de metástasis hepáticas tras la administración intraarterial hepática de un adenovirus que codificaba un anticuerpo específico para K-RAS.

2. *VDEPT*: consiste en la administración de un virus que codifica una enzima y convierte un profármaco en un fármaco activo. En un ensayo fase I se utilizó un adenovirus que codificaba HSV-TK, con un ligero aumento en la mediana de supervivencia comparado con el control histórico (11-15 meses frente a 9-12 meses). También se han usado citosina-deaminasa -5 fluorocitosina y NTR/CB1954.

3. *Virusterapia*: se han realizado distintos ensayos con dl1520 que se puede administrar vía intraarterial hepática en combinación con 5-FU. En uno de ellos se trató a 27 pacientes con una infusión intraarterial hepática de dl1520, los días 1 y 8 y después el día 22 en combinación con 5FU-LV. Siete pacientes tuvieron una regresión tumoral, 9 permanecieron con enfermedad estable y 11 progresaron.

4. *Inmunogenética*: se puede actuar a distintos niveles:

—Manipulación del complejo mayor de histocompatibilidad: se ha utilizado un plásmido que codificaba el HLA-B7, inyectándose directamente en nódulos metastásicos hepáticos de cáncer colorrectal en pacientes HLA-B7 negativos. De los 15 pacientes examinados, fue posible detectar el HLA-B7 en las biopsias tumorales en 12 individuos. Un 50% de los pacientes desencadenaron una respuesta inmune específica con linfocitos T citotóxicos. Hubo pocos efectos secundarios pero no se constató ninguna respuesta (72).

—Vacunas con CEA: CEAVac es un anticuerpo monoclonal antiidiotipo que estimula una respuesta inmune frente al CEA y que se administra en inyección subcutánea. Este antígeno está sobreexpresado en el 85% de los CCRA. Estudios previos de CEAVac en pacientes con CCRA indicaban que al menos 5 inyecciones de CEAVac eran necesarias para producir una respuesta inmune. El gen que codifica el CEA ha sido incorporado a varios vectores para el uso de vacunas, incluso en combinación con otras moléculas efectoras inmunes que puedan aumentar la probabilidad de respuesta inmune anti-CEA. En un ensayo fase I, CEAVac generó respuestas antiidiotipo en 17 de 23 pacientes. Ninguno de ellos demostró respuesta objetiva, el tiempo medio a la progresión fue de 2,4 meses

y la supervivencia media fue de 11,3 meses con un 44% de supervivencia al año. Como tratamiento adyuvante se administró CEAVac a 32 pacientes con cáncer de colon estadios B, C y enfermedad metastásica, 14 de ellos con 5-FU simultáneo. Todos los pacientes generaron células T proliferativas y altos títulos de anti-CEA policlonales. Se ha completado un ensayo fase II con 32 pacientes con carcinoma colorrectal metastásico a los que se administró vacuna recombinante para CEA. Siete de estos paciente desarrollaron anticuerpos CEA específico predominantemente IgG1.

En un ensayo fase II randomizado se administró CEAVac a 631 pacientes con CCRA previamente no tratado junto con tratamiento con 5FU-LV frente a placebo. Se observó un aumento en la supervivencia global de 2-3 meses en pacientes que recibieron al menos 5 dosis de CEAVac frente a placebo. Los pacientes del estudio recibieron inyecciones del fármaco una vez cada dos semanas durante dos meses y luego una vez al mes. El tratamiento con CEAVac fue bien tolerado y como efecto secundario destacar sólo la irritación local secundaria a la inyección (73). CEAVac está siendo estudiado en un ensayo fase II del grupo CALGB en combinación con otro anticuerpo monoclonal (TriAb) en pacientes con CCRA.

INHIBIDORES DE LOS PROTEOSOMAS

El proteosoma es un complejo de proteínas multicatalíticas dirigidos a la degradación de la mayoría de las proteínas intracelulares, incluyendo proteínas cruciales para la regulación del ciclo celular y la apoptosis. En modelos preclínicos, los inhibidores de los proteosomas inducen apoptosis, tienen eficacia antitumoral *in vivo* y sensibilizan a las células malignas a los efectos proapoptóticos de la radioterapia y quimioterapia. Se ha observado que las células malignas tienen mayor susceptibilidad a la inhibición de los proteosomas que las células normales (74).

PS-341 (Bortezomib-VELCADE®) es un potente inhibidor selectivo de los proteosomas y el primero en probarse en ensayos clínicos. En un ensayo clínico fase I con bortezomib como agente único se administró en bolus intravenoso a 43 pacientes los días 1,4,8 y 11 cada 3 semanas. La TLD fue la diarrea y neurotoxicidad sensitiva que tuvo lugar fundamentalmente en pacientes que presentaban previamente algún tipo de neuropatía. La MDT fue de 1,56 mg/m².

En un ensayo fase II comparando dosis de 1,0 y 1,3 mg/m² de bortezomib en 54 pacientes con mieloma múltiple, se observó respuesta objetiva en ambos niveles (23 vs 35%), incluyendo una respuesta completa en cada brazo (75). Ensayos fase II con bortezomib en monoterapia, han conducido a la aprobación de este fármaco como tratamiento para pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos líneas de tratamiento previas y han progresado.

Se han realizado estudios fase I y II en combinación con agentes como 5-FU, irinotecán y gemcitabina. En estudios preclínicos, bortezomib ha demostrado actividad antitumoral sinérgica con irinotecán (76).

CORRESPONDENCIA:

A. Antón Torres
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Miguel Servet
Paseo Isabel la Católica, 1-3
50009 Zaragoza

BIBLIOGRAFÍA

- O'Neil BH, Goldberg RM. Novel chemotherapeutic and targeted agents in metastatic colorectal cancer: the time has arrived. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12 (12): 1939-49.
- Goldstein NS, Armin M. Epidermal growth factor receptor immunohistochemical reactivity in patients with American Joint Committee on Cancer stage IV colon adenocarcinoma. *Cancer* 2001; 92: 1331-46.
- Salomon DS, Brandt R, Ciardello F, et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 19: 183-232.
- Mendelshon J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2787-99.
- Herbst RS, Shin DM. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors. A new paradigm for cancer therapy. *Cancer* 2002; 94: 1593-611.
- Saltz L, Rubin M, Hochster H, et al. Cetuximab (IMC-225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that express epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 3a (Abstract 7).
- Saltz L, Meropol NJ, Loehrer PJ, et al. Single agent IMC-225 (Erbix®) has activity in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that express the epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 127a (Abstract 504).
- Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab (C225) alone or in combination with irinotecan (CPT-11) in patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive, irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 252a (Abstract 1012).
- Rosenberg AH, Loehrer PJ, Needle MN, et al. Erbitux (IMC-225) plus weekly irinotecan (CPT-11), fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) in colorectal cancer (CRC) that express the epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 135a (Abstract 536)
- Lutz MP, Schöffski P, Folprecht G, et al. A phase I/II study of cetuximab (C225) plus irinotecan (CPT-11) and 24h infusional 5-FU/folinic acid (FA) in the treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC) expressing the epidermal growth factor receptor (EGFR). *Ann Oncol* 2002; 13 (Supl. 5): 73.
- Raoul JL, van Laethem JL, Mitry E, et al. Phase II study of cetuximab combined with FOLFIRI (bi-weekly irinotecan plus infusional 5-FU and folinic acid (FA) in patients with metastatic epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2003; 1 (5): Abstract 289.
- Tewes M, Schleucher N, Dirsch O, et al. Results of a phase I trial of humanized anti epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody EMD 72000 in patients with EGFR expressing solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 378 (Abstract).
- Tabernero J, Rojo F, Jimenez, et al. A phase I PK and serial tumor and skin pharmacodynamic (PD) study of weekly (q1w), every 2-week (q2w) or every 3-week (q3w) 1-hour infusion EMD 72000, a humanized monoclonal anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody in patients with advanced tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 192a (Abstract 770).
- Figlin R, Belldegrun A, Crawford J, et al. ABX-EGF: a fully human anti-EGF receptor antibody in patients with advanced cancer. Phase I clinical results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: (Abstract 1102)
- Meropol NJ, Berlin J, Hecht JR, et al. Multicenter study of ABX-EGF monotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 256a (Abstract 1026).
- Baselga J, Rischin D, Ranson M, et al. Phase I safety pharmacokinetic and pharmacodynamic trial of ZD 1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor in patients with five selected solid tumor types. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4292-302.
- Seymour L, Goss G, Stewart D, et al. A translational research study of ZD 1839 at a dose of 750 mg in patients with pretreated advanced or metastatic colorectal cancer: NCIC CTG IND 122. *Ann Oncol* 2002; 5 (Supl.): 264
- Hammond LA, Figueroa J, Schwartzberg L, et al. Feasibility and pharmacokinetic (PK) trial of ZD 1839 (Iressa®), an epidermal growth factor receptor tyrosin kinase inhibitor (EGFR-TKI), in combination with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) in patients with advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 137a (Abstract 544).
- Cho C, Fisher G, Halsey J, et al. A phase II study of gefitinib in combination with FOLFOX-4 in patients with unresectable or metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 265a (Abstract 1062).
- Oza AM, Townsley C, Siu LL, et al. Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: (Abstract 785).
- Hanuske AR, Diaz-Rubio E, Cassidy J, et al. Erlotinib HCL in combination with FOLFOX-4 in patients with solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: (Abstract 789).
- Salazar R, Kohne CH, Tabernero J, et al. A phase I/IIA open-label study of EKB-569 in combination with CPT-11/5-FU/LV (FOLFIRI) in patients with advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 222a (Abstract 888).
- Belanger M, Jones CM, Germond C, et al. A phase II study open-label multicenter study of GW572016 in patients with metastatic colorectal cancer refractory to 5-FU in combination with irinotecan and /or oxaliplatin. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 244a (Abstract 978).
- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implication. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182-6
- Brower V. Tumor angiogenesis. New drugs on the block. *Nat Biotechnol* 1999; 17: 963-8.
- Kim K, Li B, Houck K, et al. The vascular endothelial growth factor proteins: identification of biologically relevant regions by neutralizing monoclonal antibodies. *Growth Factors* 1992; 7: 53-64

27. de Vries C, Escobedo JA, Ueno H, et al. The fms-like tyrosine-kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. *Science* 1992; 255: 989-91.
28. Terman BI, Dougher-Vermazen M, Carrion ME, et al. Identification of the KDR tyrosine kinase as a receptor for the vascular endothelial cell growth factor. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 187: 1579-86.
29. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 60-5.
30. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Cartwright T, et al. Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) prolongs survival in first line colorectal cancer (CRC): results of a phase III trial of bevacizumab in combination with bolus IFL (irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin) as first line therapy in subjects with metastatic CRC. 39th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology: Late Breaking Abstract #2646; Chicago, IL, 2003.
31. Giantonio BJ, Levy D, O'Dwyer PJ, et al. Bevacizumab (anti-VEGF) plus IFL (irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin) as front line therapy for advanced colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Study E2200. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 255a (Abstract 1024).
32. Benson A, Catalano P, Meropol NJ, et al. Bevacizumab (anti-VEGF) plus FOLFOX-4 in previously untreated advanced colorectal cancer: an interim toxicity analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Study E3200. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 243a (Abstract 975).
33. Fong TA, Shawver LK, Sun L, et al. SU 5416 is a potent and selective inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor (K1f-1/KDR) that inhibits tyrosine kinase catalysis, tumor vascularization and growth of multiple tumor types. *Cancer Res* 1999; 59: 99-106.
34. O'Donnell AE, Trigo JM, Banerji U, et al. A phase I trial of the VEGF inhibitor SU 5416 incorporating dynamic contrast MRI assessment of vascular permeability. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 177a (Abstract 685).
35. Wood JM, Bold G, Buchdunger E, et al. PTK787/ZK222584 a specific inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, impairs vascular endothelial growth factor-induced responses and tumor growth after oral administration. *Cancer Res* 2000; 60: 2178-89.
36. Thomas AL, Morgan B, Dreves J, et al. Vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: PTK787/ZK222584. *Semin Oncol* 2003; 30 (Supl. 6): 32-8.
37. Steward WP, Thomas AL, Morgan B, et al. Extended phase I study of the oral vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor inhibitor PTK 787/ZK 222584 in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/leucovorin as first line treatment for metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 274a (Abstract 1098).
38. Brown PD. Ongoing trials with matrix metalloproteinase inhibitors. *Exp Opin Invest Drugs* 2000; 9 (9): 2167-77.
39. King J, Zhao J, Clingan P, et al. Randomised double blind placebo control study of adjuvant treatment with the metalloproteinase inhibitor, marimastat in patients with inoperable colorectal hepatic metastases: significant survival advantage in patients with musculoskeletal side-effects. *Anticancer Res* 2003; 23: 639-46.
40. North H, King J, Morris DL. Effect of marimastat on serum tumour markers in patients with colon cancer. *Int J Surg Invest* 2000; 2 (3): 213-7.
41. Raje N, Anderson KC, et al. Thalidomide and immunomodulatory drugs as cancer therapy. *Curr Op Oncol* 2002; 14: 635-40.
42. Dal Lago L, Richter MF, Cancela AI, et al. Phase II trial and pharmacokinetic study of thalidomide in patients with metastatic colorectal cancer. *Invest New Drugs* 2003; 21: 359-66.
43. Govindarajan R, Safar AM, Maddox AM, et al. Irinotecan and thalidomide prolong disease-free and overall survival in 5-FU refractory metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 249a (Abstract 997).
44. Alex A, et al. Blocking Oncogenic Ras Signaling for Cancer Therapy. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93 (14).
45. Bono JS, Rowinsky EK. Therapeutics targeting signal transduction for patients with colorectal carcinoma. *Br Med Bull* 2002; 64: 227-54.
46. Nicoletta D, Maione P, Gridelli C. Targeted therapies: focus on a new strategy for gastrointestinal tumors. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2003; 47: 261-71.
47. Smith V, Rowlands MG, Barrie E, et al. Establishment and characterization of Acquired Resistance to the Farnesyl Protein Transferase Inhibitor R115777 in a Human Colon Cancer Cell Line. *Clinical Cancer Research* 2002; 8: 2002-9.
48. Hudes GR, et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: abst. 601.
49. Zujewski J, Horak ID, Bol CJ, et al. Phase I and pharmacokinetic study of farnesyl protein transferase inhibitor R115777 in advanced cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 927-41.
50. Cunningham D, de Gramont A, Schiethauer W, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of the farnesyl-transferase inhibitor R1157777 (Zarnestra) in advanced refractory colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 502.
51. Verweij J, Kehler DF, Planting AS, et al. Phase I trial of irinotecan in combination with the farnesyl transferase inhibitor R115777. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 319.
52. Verslype C, Van Steenberg W, Humbley Y, et al. Phase I trial of 5 FU/LV in combination with the farnesyl-transferase inhibitor R115777. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 681.
53. Holden SN, Eckhardt SG, Fisher S, et al. A phase I pharmacokinetic and biological study of the farnesyl transferase inhibitor R115777 and capecitabine in patients with advanced solid malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 319.
54. Sharma S, Kemeny N, Kelsen DP, et al. A phase II trial of farnesyl protein transferase inhibitor SCH 66336, given by twice-daily oral administration, in patients with metastatic colorectal cancer refractory to 5-fluorouracil and irinotecan. *Ann Oncol* 2002; 13: 1067-71.
55. Zhai S, Senderowicz AM, Sausville EA, et al. Flavopiridol, a novel Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor, in Clinical Development. *The Annals of Pharmacotherapy* 2002; 36: 905-11.
56. Ducreux M, Kohne CH, Schwartz GK. Irinotecan in metastatic colorectal cancer: dose intensification and combination with new agents, including biological response modifiers. *Ann Oncol* 2003; 14 (Supl. 2): ii17-ii23.
57. Zhai S, Sausville EA, Senderowicz AM, et al. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of flavopiridol 1-h iv infusion in patients with refractory neoplasms. *Anticancer Drugs* 2003; 14 (2): 125-3.
58. Cunningham CC, Holmlund IT, Geary RS, et al. A phase I trial of H-RAS antisense oligonucleotide ISIS 2503 administered as a continuous intravenous infusion in patients with advanced carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 1265-71.
59. Aklilu M, Kindler HL, Donehower RC, et al. Phase II study of flavopiridol in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 1270-3.
60. Coutinho AK, Max C, Rocha-Lima S. Metastatic Colorectal Cancer: Systemic Treatment in the New Millennium. *Cancer Control* 2003; 10 (3): 224-38.
61. Gasparini G, Longo R, Sarmiento R, et al. Inhibitors of cyclooxygenase 2: a new class of anticancer agents? *Oncology* 2003; (4): 605-15.
62. Stoecklacher J, Lenz HJ. Cyclooxygenase-2 in Colorectal Cancer. *Seminars in Oncology* 2003; 30 (3) (Supl. 6): 10-6.
63. Church RD, Fleshman JW, McLeod HL. Cyclo-oxygenase 2 inhibition in colorectal cancer therapy. *Br J Surg* 2003; 90: 1055-67.
64. Trifan OC, Durham WF, Salazar VS, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition with celecoxib enhances antitumor efficacy and reduces diarrhea side effect of CPT-11. *Cancer Res* 2002; 62: 5778-84.
65. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 200; 342: 1946-52.
66. Blanke C, Benson AB 3rd, Dragovich T, et al. A phase II trial of celecoxib (CX9 Irinotecan (I), 5-fluorouracil (FU) and leucovorin (LCV) in patients with unresectable metastatic colo-

- rectal cancer (CRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 127^a (abst. 505).
67. Sweeney C, Seitz D, Ansari R, et al. Phase II trial of irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin, celecoxib and glutamine as first-line therapy for advanced colorectal cancer: a Hoosier Oncology Group Study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 2364.
 68. Lin E, Morris J, Chan N, et al. Celecoxib attenuated capecitabine induced hand-and-foot syndrome and diarrhea and improved time to tumor progression in metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 2235.
 69. McMullen KP, Blackstock AW. Chemoradiation with Novel Agents for Rectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer* 2002; 2 (1): 24-30.
 70. Indar A, Maxwell-Armstrong CA LG, et al. Current concepts in immunotherapy for the treatment of colorectal cancer. *J.R. Coll Edinb.* 2002; 47: 458-74.
 71. Venook P. Gene therapy of colorectal liver metastasis using recombinant adenovirus encoding wt p53 (SCH58500) via hepatic artery infusion: a phase I study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17: 431.
 72. David Kerr. Clinical development of gene therapy for colorectal cancer. 2003; 3: 615-22.
 73. Rohatgi N, Bhatnagar A, Lowy A, et al. CeaVac Anti-Idiotypic (Anti-Id) Monoclonal Antibody (Mab) treatment in resected Colorectal Cancer (CCR): results of a Phase II Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001.
 74. Voorhees PM, Dees EC, O'Neil B, et al. The proteasome as a target for cancer therapy. *Clinical Cancer Research* 2003; 9: 6316-25.
 75. Kane RC, Bross PF. Velcade: U.S. FDA Approval for the treatment of multiple myeloma progressing on prior therapy. *The Oncologist* 2003; 8: 508-13.
 76. Cusack JC Jr, Liu R, Houston M, et al. Enhanced chemosensitivity to CPT-11 with proteasome inhibitor PS-341: implications for systemic nuclear factor- κ B inhibition. *Cancer Research* 2001; 61: 3535-41.