

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

VOLUMEN 7, SUPLEMENTO 4 2008

ISSN: 1665-9201

Cáncer de colon

PRECLÍNICA

TRATAMIENTO COLON

TRATAMIENTO RECTO

SEGUIMIENTO Y RECURRENCIA

www.smeo.org.mx

• PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



SM_eO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.



MESA DIRECTIVA 2008-2009

DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS
Presidente

DR. ROGELIO MARTÍNEZ MACÍAS
Vicepresidente

DRA. ANA MYRYAM SILVA URIBE
Secretaria

DRA. PATRICIA CORTÉS ESTEBAN
Tesorera

DR. ADOLFO FUENTES ALBURO
DRA. SANDRA SÁNCHEZ FÉLIX
DR. GREGORIO QUINTERO BEULÓ
Vocales

DR. DANIEL CAPDEVILLE GARCÍA
Coordinador de capítulos

DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL
DR. FRANCISCO JAVIER OCHOA CARRILLO
Consejeros

MARISELA MELCHOR
Asistente editorial



Editado por:
MASSON DOYMA MÉXICO
Av. Insurgentes Sur 1388
Piso 8, Col. Actipan
C.P. 03230, Del. Benito Juárez
México D.F.
Tels. 55 34 85 59, 55 24 10 69

Director General:
Alejandro González Peña

Director Editorial:
Julio Cabiedes H.

Directora Comercial:
Ma. del Carmen Solórzano

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA (GAMO)

Publicación oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología
Vol. 7, Suplemento 4, 2008

EDITOR EN JEFE

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez
Jefe de Oncología Clínica, Centro Médico "20 de Noviembre", ISSSTE, México, D.F.

COEDITOR

Dr. Francisco J. Ochoa Carrillo
Instituto Nacional de Cancerología

EDITORES ASOCIADOS

DR. ROLANDO OCAMPO LE ROYAL
Consejero de la Sociedad Mexicana de Oncología
DR. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS
Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos y Proliferativos CMN "20 de Noviembre" ISSSTE
DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS
Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS
DR. HUGO FEDERICO RIVERA MÁRQUEZ
Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI", IMSS
DR. ÉDGAR ROMÁN BASSAURE
Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD
DRA. AURORA MEDINA SANSÓN
Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico Gómez"
DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS
Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT
Director General del Instituto Nacional de Cancerología
DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ
Coordinador del departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ
Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México
DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA
Profesor Titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital Civil de Guadalajara
DR. RAMIRO JESÚS SANDOVAL
Secretario de Servicios a la Comunidad UNAM.
DR. RAÚL CASTELLANOS ALEJANDRE
Jefe de Especialidad de Oncología, Hospital Central Norte de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos
DR. GILBERTO SOLORZA LUNA
Presidente del Consejo Mexicano de Oncología

COMITÉ EDITORIAL

DR. SALVADOR ALVARADO AGUILAR
Psicooncología

DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ
Sarcomas y partes blandas y óseas

DRA. MA. ELENA CRUZ RAMOS
Prótesis maxilofacial

DR. JOSÉ FRANCISCO GALLEGOS HERNÁNDEZ
Tumores de cabeza y cuello

DR. MARCOS GUTIÉRREZ DE LA BARRERA
Biología molecular

DR. JAVIER KELLY GARCÍA
Tumores de tórax y mediastino

DR. PEDRO LUNA PÉREZ
Tumores de colon, recto y ano

DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAÍD
Piel y melanoma

DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO
Coordinador comité científico

DR. ALFONSO JORGE OJEDA ORTIZ
Colposcopia

DR. MARTHA AGUILAR MARTÍNEZ
Oncología pediátrica

DR. SINUHE BARROSO BRAVO
Tumores mamarios

DR. GILBERTO MORGAN VILLELA
Oncología médica

DR. PEDRO SOBREVILLA CALVO
Linfomas

DR. ALFONSO TORRES LOBATÓN
Tumores ginecológicos

DR. SERGIO TORRES VARGAS
Tubo digestivo alto y hepatobiliopancreático

DRA. LAURA TORRECILLAS TORRES
Cuidados Paliativos

DR. HUGO MANZANILLA GARCÍA
Tumores urológicos

DRA. AÍDA MOTA GARCÍA
Radioterapia

Dirigida a:

Especialistas en oncología y miembros de la Sociedad Mexicana de Oncología

Suscripción \$ 1,000.00

Registro Núm. 04-2003-090317145700102

Periodicidad

Seis números al año

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
TUXPAN 59 PH, COL. ROMA, MÉXICO, D.F., C.P. 06760
TEL. 55 74 14 54 / FAX 55 84 12 73 smeo@prodigy.net.mx
www.smeo.org.mx

La SMEO no garantiza, ni directa ni indirectamente, la calidad ni eficacia de ninguno de los productos o servicios descritos en los anuncios u otro material de carácter comercial contenido en este número.

Gaceta Mexicana de Oncología

Sociedad Mexicana de Oncología, A. C.

VOLUMEN 7, SUPLEMENTO 4, 2008

COMENTARIO EDITORIAL	1
<i>Aura Argentina Erazo Valle Solís</i>	
PRECLÍNICA: Coordinador: Dolores Gallardo Rincón	
Epidemiología del cáncer de colon y recto	3
<i>Laura L. Tirado-Gómez, Alejandro Mohar Betancourt</i>	
Factores de riesgo para cáncer colorrectal	12
<i>Gilberto Morgan Villela, Ana Myriam Silva Uribe</i>	
Factores hormonales asociados a cáncer colorrectal	16
<i>Adolfo Fuentes Alburo, Juan Manuel Ruiz Molina, Horacio López Basave</i>	
Quimioprevención en cáncer de colon	20
<i>Juan Alejandro Silva</i>	
TRATAMIENTO: Coordinadores: Guadalupe Cervantes Sánchez, Jesús Miguel Lázaro León	
Carcinoma de colon y recto. Diagnóstico histológico y estadificación	22
<i>Roberto Herrera Goepfert</i>	
Tratamiento quirúrgico en colon	31
<i>Enrique Ávila Monteverde</i>	
Quimioterapia adyuvante en cáncer de colon	34
<i>Germán Calderillo Ruíz</i>	
Quimioterapia (sin anticuerpos monoclonales) en cáncer metastásico de colon y recto	40
<i>Fernando Aldaco Sarvide</i>	
Terapias dirigidas en el cáncer de colon y recto	42
<i>Torres L.</i>	
Análisis costo-efectividad de la terapia adyuvante del cáncer de colon. Un enfoque en evidencia	48
<i>Jesús Miguel Lázaro León</i>	
SEGUIMIENTO Y RECURRENCIA: Coordinador: Rafael Padilla Longoria	
Seguimiento terapéutico en cáncer colorrectal (CCR)	54
<i>Patricia Cortés Esteban, Joel Mario Salazar Cavazos</i>	
Enfermedad recurrente a hígado en cáncer colorrectal	58
<i>Horacio Noé López Basave, Flavia Morales-Vásquez, Juan Manuel Ruiz Molina, Adolfo Fuentes Alburo, José Luis Barrera Franco</i>	
Metástasis pulmonares secundarias a cáncer colorrectal	65
<i>Rafael Padilla, Longoria, Claudio Golfier Rosete, Fernando Quijano Orvañanos, Ángel Martínez Munive, Horacio Montañez Ramírez</i>	
Recurrencia pélvica	67
<i>Juan Manuel Ruiz Molina, Horacio Noé López Basave, Adolfo Fuentes Alburo, Herrera Gómez</i>	
Vigilancia posoperatorio del cáncer colorrectal	73
<i>Eucario León.Rodríguez, Judith Meza Junco</i>	

Gaceta Mexicana de Oncología

Sociedad Mexicana de Oncología, A. C.

VOLUME 7, SUPPLEMENT 4, 2008

COMMENT	1
<i>Aura Argentina Erazo Valle Solís</i>	
PRECLINICAL: Coordinator: Dolores Gallardo Rincón	
Epidemiology of colorectal cancer	3
<i>Laura L. Tirado-Gómez, Alejandro Mohar Betancourt</i>	
Colorectal risk factors	12
<i>Gilberto Morgan Villela, Ana Myriam Silva Uribe</i>	
Hormonal factors associated to colorectal cancer	16
<i>Adolfo Fuentes Alburo, Juan Manuel Ruiz Molina, Horacio López Basave</i>	
Chemoprevention in colon cancer	20
<i>Juan Alejandro Silva</i>	
TREATMENT: Coordinators: Guadalupe Cervantes Sánchez, Jesús Miguel Lázaro León	
Colorectal carcinoma. Histologic diagnosis and stratification	22
<i>Roberto Herrera Goepfert</i>	
Colon surgical treatment	31
<i>Enrique Ávila Monteverde</i>	
Adjuvant chemotherapy in colon cancer	34
<i>Germán Calderillo Ruíz</i>	
Cost-effectiveness of adjuvant therapy for colon cancer. An evidence based approach	40
<i>Fernando Aldaco Sarvide</i>	
Therapies directed in the colon and rectum cancer	42
<i>Torrecillas Torres L.</i>	
Chemotherapy (SIN monoclonal antibody) in metastatic cancer of the colon and rectum	48
<i>Jesús Miguel Lázaro León</i>	
FOLLOW UP AND RECURRENCE: Coordinator: Rafael Padilla Longoria	
Monitoring therapy in colorectal cancer (CRC)	54
<i>Patricia Cortés Esteban, Joel Mario Salazar Cavazos</i>	
Recurrent disease to liver in colorectal cancer	58
<i>Horacio Noé López Basave, Flavia Morales-Vásquez, Juan Manuel Ruiz Molina, Adolfo Fuentes Alburo, José Luis Barrera Franco</i>	
Lung metastases secondary to colorectal cancer	65
<i>Rafael Padilla, Longoria, Claudio Golfier Rosete, Fernando Quijano Orvañanos, Ángel Martínez Munive, Horacio Montañez Ramírez</i>	
Pelvic recurrence	67
<i>Juan Manuel Ruiz Molina, Horacio Noé López Basave, Adolfo Fuentes Alburo, Herrera Gómez</i>	
Surveillance postoperative colorectal cancer	73
<i>Eucario León.Rodríguez, Judith Meza Junco</i>	

El cáncer colorrectal es la segunda causa principal de muerte por cáncer en México y el tercero más frecuente dentro de la patología oncológica en la población general, afectando en igual proporción a hombres y mujeres. A pesar de ser una neoplasia ubicada en pacientes de edad avanzada con una media de diagnóstico de 50.8 años, cada día se detectan casos en gente más joven, de ahí la importancia de realizar un diagnóstico oportuno, lo que representa un gran reto en el conocimiento de la patología y actualización en el manejo adecuado, con la finalidad de aumentar la sobrevida y mejorar, en lo posible, la calidad de vida.

Se trata de una patología que crece exponencialmente en México y el mundo debido a la adopción de malos hábitos dietéticos y el mantenimiento de costumbres perjudiciales. Así mientras en 1940 las patologías neoplásicas no figuraban dentro de las 10 primeras causas de muerte. Concretamente el cáncer colorrectal pasó de ser un padecimiento exclusivo de otras naciones a ser la sexta enfermedad tumoral más frecuente y la de mayor incidencia en el sistema digestivo, pero no solo eso, ya que antes la mayor incidencia se ubicaba entre 60 y 65 años de edad, pero actualmente se han descubierto casos en personas de 40, 30 y hasta 20 años. De la misma forma, se ha incrementado su incidencia en mujeres, entre otras causas por el aumento en el tabaquismo en la población femenina. Actualmente se investiga la relación genética entre el cáncer colorrectal y los jóvenes, por lo que resulta imprescindible obtener las evidencias científicas relevantes más actuales.

Para la elaboración de las "Guías de Atención y Tratamiento para Cáncer Colorrectal 2007", se creó un grupo de trabajo específico formado por especialistas en oncología clínica, oncología quirúrgica, radio oncología y patología en calidad de revisores, pertenecientes a diversas instituciones de salud en México. En la elección de estos revisores se ha intentado la representatividad institucional con el objetivo de integrar aquellos elementos que pudiesen facilitar su aplicabilidad en los distintos ámbitos de la práctica oncológica.

Este es un proyecto compartido por médicos especialistas de diversas instituciones, con la finalidad de consensuar los conceptos más actuales en el ámbito del manejo y tratamiento del cáncer colorrectal. Fue diseñado con el objetivo de desarrollar una guía médica de atención y tratamiento para el manejo óptimo del cáncer colorrectal, pretendiendo definir los elementos más importantes en el diagnóstico así como los criterios, oportunidad y duración del tratamiento basada en la evidencia científica más reciente disponible a través de un conjunto de recomendaciones desarrolladas de manera sistemática y las opiniones basadas en la mejor práctica clínica.

Uno de sus objetivos principales es contar con la disponibilidad de la información a través de un portal electrónico diseñado ex profeso cuyo propósito es cumplir con los objetivos planteados en el programa, considerando que Internet representa una herramienta clave para la difusión de información tanto a nivel nacional como internacional, así como una herramienta de acceso a médicos especialistas que compartan sus experiencias y opiniones.

Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solís

Epidemiología del cáncer de colon y recto

Epidemiology of colorectal cancer

Laura L. Tirado-Gómez*, Alejandro Mohar Betancourt*

*Instituto Nacional de Cancerología.

Resumen

Introducción: Hasta 90% de los casos de cáncer se manifiestan a partir de los 50 años de edad, el cáncer de colon y recto (CCR) es una de las neoplasias que se presentan con mayor frecuencia. El propósito de este capítulo es describir el panorama epidemiológico de este tipo de cáncer en México y en el mundo.

Material y métodos: Las fuentes de información empleadas fueron el Globocan 2002,⁷ que incluye información sobre incidencia y mortalidad a nivel mundial, y el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) del año 2002,¹ que contiene información sobre casos nuevos y mortalidad, ambos por edad, género, diagnóstico topográfico e histológico, así como lugar de residencia.

Resultados: En 2002, el CCR se ubicó dentro de las primeras 10 causas de morbilidad por neoplasias malignas con 3,791 casos nuevos, representando el 3.5% del total registrado. Aproximadamente, la mitad de los casos nuevos se presentan a la edad de 60 años y más, en ambos tipos de cáncer. Del total de defunciones registradas para este año (58,612), el 4.48% (2,602) correspondieron a cáncer de colon (2,178) y cáncer de recto (424), con tasas de 2.1 y 0.4 por 100,000 habitantes, respectivamente. Las entidades federativas con mayores tasas de mortalidad fueron Distrito Federal y Chihuahua.

Conclusión: Con relación en los resultados del análisis del CCR en población mexicana, éstos coinciden con los reportados por la literatura internacional. La alta incidencia de CCR se puede deber a factores de tipo ambiental, como a una dieta fundamentalmente rica en grasas y proteínas, y pobre en fibra y vegetales y el envejecimiento progresivo de la población.

Palabras clave: cáncer colorrectal, epidemiología, mortalidad, morbilidad.

Summary

Introduction: Up to 90% of cancer cases occur after 50 years of age, cancer of the colon and rectum (CRC) is one of the tumors that occur more frequently. The purpose of this chapter is to describe the epidemiological picture of this type of cancer in Mexico and throughout the world.

Materials and methods: The information sources used were Globocan 2002, that includes information on incidence and mortality worldwide, and the Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (Histopathologic Register of Malignant Neoplasms)2002, containing information on new cases and deaths, both by age, gender, topographic and histological diagnosis and residence place.

Results: In 2002, CRC was ranked within the top 10 causes of morbidity malignancies with 3791 new cases, representing 3.5% of the total registered. Approximately half of all new cases are presented at the age of 60 years and more, in both types of cancer. Of the total deaths for this year (58612), 4.48% (2602) accounted for colon cancer (2178) and rectal cancer (424), with rates of 2.1 and 0.4 per 100000 inhabitants, respectively. The states with the highest mortality rates were Mexico and Chihuahua.

Conclusion: With regard to the results of the analysis of the CRC in the Mexican population, they coincide with those reported by the international literature. The high incidence of CRC may be due to environmental factors, primarily as a diet rich in fat and protein and low in fiber and vegetables and ageing population.

Keywords: colorectal cancer, epidemiology, mortality, morbidity.

Introducción

Los tumores malignos presentan una tendencia ascendente en México. En 1994, el Registro Histopatológico de

Neoplasias Malignas (RHNM)¹ informó 62,725 casos nuevos, cifra que se elevó a 108,064 en el 2002, lo que repercute de manera considerable en el peso relativo de la morbilidad global por cáncer al interior de la población.

Situación similar se observó en la tasa de mortalidad por neoplasias malignas. El RHNM de 1994 reporta una tasa de 14.2 por 100,000 habitantes,¹ misma que para 2002 se elevó a 57.2 por cada 100,000 habitantes,² esta situación ha dado

Correspondencia: Dra. Laura L. Tirado Gómez. Instituto Nacional de Cancerología Av. San Fernando 22, Col. Sección XVI, C.P. 14080, México, D.F., México. Teléfono: 56 28 04 31. Fax: 55 73 46 62. E-mail: ltiradogomez@hotmail.com

como resultado que las neoplasias malignas actualmente ocupen el segundo lugar en mortalidad.

Una de las principales razones del aumento observado, tanto en el número de casos como en la tasa de mortalidad, se deriva del incremento en la esperanza de vida, mismo que conlleva al envejecimiento de la población. La relación entre cáncer y vejez es muy compleja y conlleva además a diversos factores. Así, el cáncer es un proceso que requiere múltiples alteraciones de tipo genético que ocurren en periodos prolongados; y, si además se le agrega la susceptibilidad a los carcinogénicos, la inmunosupresión, o la comorbilidad, entonces se puede explicar la razón por la cual el adulto mayor tiene un alto riesgo para desarrollar la enfermedad.³

El cáncer de colon y recto (CCR) es una de las neoplasias que se presentan con mayor frecuencia a partir de los 50 años de edad.

En México, se carece de información sobre la tasa de incidencia del CCR ya que no existen registros poblacionales que permitan el cálculo de la misma, sin embargo, se tiene el número de casos nuevos notificados por los patólogos y médicos oncólogos incorporados al RHNM. Debido a la alta letalidad que presenta esta neoplasia maligna, la mortalidad constituye un indicador de gran utilidad para el diseño y desarrollo de programas preventivos y de control de dicha patología. Asimismo, la mortalidad puede permitir la planeación de recursos de atención médica para enfrentar este grave problema de salud a corto y mediano plazo.

Panorama epidemiológico internacional del cáncer colorrectal (CCR)

Incidencia

En el 2002, el CCR en los hombres ocupó el cuarto lugar dentro de las neoplasias a nivel mundial (después del cáncer de pulmón, de próstata y de estómago) con 550,465 casos nuevos; en las mujeres, se ubicó en el tercer lugar (después del cáncer de mama y de cérvix) con 472,687 casos nuevos.⁷ (Véase Tabla 1-1, Figura 1-1).

En cuanto a la distribución por edad, se observa que es un padecimiento propio de la edad adulta y un incremento muy acentuado en la tasa de incidencia a partir de los 45 años tanto en hombres como en mujeres, dicho incremento se mantiene hasta alcanzar su valor máximo en la población de 65 años y más (164 y 117 por 100,000 habitantes, de manera respectiva). En relación con la magnitud de las tasas de incidencia por género, se observó que tanto la tasa global de incidencia (17.6 vs. 15.3 por 100,000 habitantes) como las tasas por grupo de edad son mayores en sexo masculino. (Véase Tabla 1-2).

De acuerdo con la distribución geográfica, las tasas de incidencia más altas se ubican en Oceanía y Estados Unidos (tasas ajustadas (TA) entre 46.5 y 48.3 casos por 100,000 habitantes para el periodo 1993-97).⁶ Las tasas más bajas corresponden por lo regular a Asia, África y Sudamérica (TA entre 10.5 y 12.8).^{5-6, 8}

Mortalidad

La mortalidad por cáncer a nivel mundial presenta un claro patrón ascendente, el cual también se refleja en el CCR. En el 2002, se registraron 12'684,189 defunciones por cáncer, de ellas, el 4.17% correspondieron a CCR, ubicándose dentro de las primeras diez causas de mortalidad por neoplasias malignas a nivel mundial. (Véase Tabla 1-3).

La distribución de la mortalidad por edad fue muy similar a la observada en la incidencia; es decir, la tendencia de la mortalidad por estas entidades nosológicas fue ascendente de acuerdo con el grupo de edad, alcanzando su nivel máximo en el grupo de 65 años y más tanto en hombres como en mujeres, cabe aclarar que la tasa de mortalidad fue mayor en los hombres (91.26 vs. 67.91). (Véanse Figura 1-2 y Tabla 1-4).

Con relación en la distribución geográfica se observa que las tasas de mortalidad más altas, reportadas en 2002, se localizaron en países desarrollados como Canadá, Estados Unidos, Europa y Australia, en contraste, las tasas más baja se registraron en África, Asia y Centroamérica. (Véase Figura 1-3).

De acuerdo con los registros del Globocan 2002, al analizar la mortalidad según el tipo de cáncer más frecuente en la población femenina, se observó que los países más desarrollados fueron los que reportaron el mayor número de defunciones por CCR. (Véase Figura 1-4).

Es probable que una parte de las diferencias de tasas entre países se explique por la falta de detección y/o diagnóstico en las zonas de baja incidencia (países en desarrollo donde la tecnología es menos sofisticada y existe una mayor tolerancia a los síntomas). Sin embargo, esta hipótesis no explica las diferencias de incidencia entre países con similares sistemas sanitarios y estilos de vida como Dinamarca y Finlandia, por ejemplo la diferencia entre distintas razas o grupos étnicos que habitan una misma zona geográfica, como es el estudio sobre cáncer colorrectal realizado, según raza o grupo étnico y género en Estados Unidos entre 1992 y 2001.⁹ En este estudio, las tasas fueron ajustadas según edad, empleando como población estándar la población estadounidense en el 2000. De acuerdo con la Figura 1-5, la población afro-norteamericana registró la tasa más alta de mortalidad por CCR, seguida de la población blanca. La mortalidad por este cáncer fue más baja entre la población asiática y los habitantes de las islas del pacífico, los hispanos, indígenas y nativos de Alaska, comparados con los afro-norteamericanos y los blancos. Los hallazgos no mostraron diferencia en el análisis por género.

Panorama epidemiológico nacional

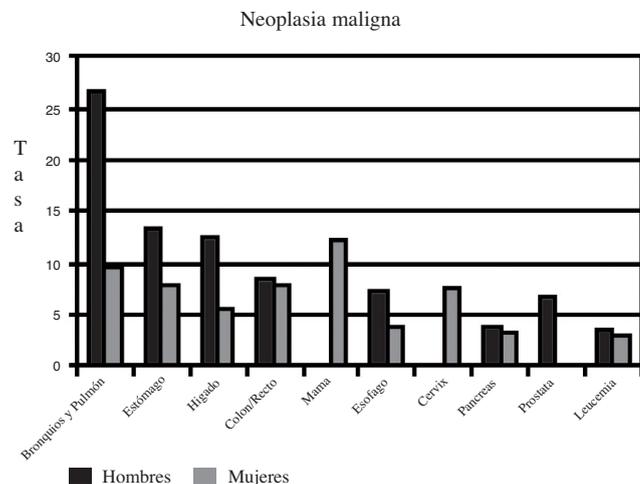
Incidencia

En México, en el 2002, se registraron un total de 108,064 casos nuevos con diagnóstico histopatológico de cáncer;² del total de casos nuevos, 3,791 (3.5%) correspondieron a cáncer de colon (2.3%) y cáncer de recto (1.2%), situación que motivó que esta neoplasia se ubique dentro de las pri-

Tabla 1-1. Principales causas de morbilidad por neoplasias malignas según género.

Veinte principales causas de morbilidad por neoplasias malignas en el mundo, según género, 2002*								
Lugar	Causa	Femenino			Causa	Masculino		
		Casos nuevos	Tasa cruda	Tasa ajustada		Casos nuevos	Tasa cruda	Tasa ajustada
1	Mama	1151298	37.4	37.4	Pulmón	965241	30.9	35.5
2	Cérvix	439243	18.0	16.2	Próstata	679023	21.7	25.3
3	Colon y recto	472687	15.3	14.6	Estómago	603419	19.3	22.0
4	Pulmón	386891	12.6	12.1	Colon y recto	550465	17.6	20.1
5	Estómago	330518	10.7	10.3	Hígado	442119	14.1	15.7
6	Ovario	204499	6.6	6.6	Esófago	315394	10.1	11.5
7	Cuerpo del útero	198783	6.5	6.5	Vejiga	273858	8.8	10.1
8	Hígado	184043	6.0	5.8	Cavidad oral	175916	5.6	6.3
9	Esófago	146123	4.8	4.7	Linfoma No-Hodgkin	175123	5.6	6.1
10	Leucemia	129485	4.2	4.1	Leucemia	171037	5.5	5.9
11	Linfoma No-Hodgkin	125448	4.1	3.9	Laringe	139230	4.5	5.1
12	Páncreas	107465	3.5	3.3	Riñón	129223	4.1	4.7
13	Tiroides	103589	3.4	3.3	Páncreas	124841	4.0	4.6
14	Cavidad oral	98373	3.2	3.2	Otros faríngeos	106219	3.4	3.8
15	Melanoma de piel	81134	2.6	2.6	Cerebro y Sistema Nervioso	108221	3.5	3.7
16	Cerebro y Sistema Nervioso	81264	2.6	2.6	Melanoma de piel	79043	2.5	2.8
17	Riñón	79257	2.6	2.5	Nasofaringe	55796	1.8	1.9
18	Vejiga	82699	2.7	2.5	Mieloma múltiple	46512	1.5	1.7
19	Mieloma múltiple	39192	1.3	1.2	Testículo	48613	1.6	1.5
20	Nasofaringe	24247	0.8	0.8	Tiroides	37424	1.2	1.3

* Fuente: Globocan 2002 World Health Organization.

Figura 1-1. Mortalidad mundial por cáncer según el tipo de neoplasia maligna y género.

Fuente: Globocan 2002.

meras 10 causas de morbilidad por neoplasias malignas. (Véase Figura 1-6)

En la Figura 1-7 se presenta la distribución porcentual de los casos nuevos de cáncer de colon y recto, según grupo de edad, observándose una relación directamente proporcional con la edad; casi la mitad de los casos nuevos se presentan en la población de 60 y más años de edad en ambos tipos de cáncer.

Tabla 1-2. Tasa de incidencia y mortalidad mundial por tumores colorrectales según grupo de edad.

Tasa de incidencia y tasa de mortalidad mundial por tumores colorrectales, según grupo de edad, 2002				
Edad	Tasa de incidencia		Tasa de mortalidad	
	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino
0 a 14	0.03	0.02	0.02	0.02
15 a 44	3.03	2.55	1.4	1.16
45 a 54	22.24	18.5	9.41	7.95
55 a 64	60.61	41.51	26.6	18.55
65 y +	164.02	116.66	91.26	67.91
Total	17.6	15.3	8.9	8.1

* Fuente: Globocan 2002 World Health Organization

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), notificó el 36% de los casos nuevos de cáncer de colon y el 37 % de los casos nuevos de cáncer de recto; por su parte, la Secretaría de Salud reportó el 15% de los casos de cáncer de colon y el 18% de los casos de cáncer de recto, equivalentes a una tercera parte del total de casos registrados en México.

Mortalidad

En 1985, el cáncer de colon produjo 1,004 defunciones en ambos sexos. En 2002, el número de casos registrados fue un poco más del doble (2,178 defunciones), situación que da como resultados una tendencia ascendente.

Del total de defunciones registradas para el 2002 (58,612), el 4.48% (2,602) correspondieron a cáncer de colon (2,178) y a cáncer de recto (424), lo que representó una tasa de 2.1 y 0.4 por 100,000 habitantes, de manera respectiva. Cerca de 85% de estos tipos de cáncer corresponde a colon.

En los diferenciales de mortalidad por género se observa un ligero predominio de sexo femenino en el cáncer de colon (51% vs. 49%) y del sexo masculino en el cáncer de recto (53% vs. 46%). (Véase Tabla 1-6).

Con relación en la distribución geográfica, en 2002, se observó que las entidades federativas con mayores tasas de mortalidad, de acuerdo con el estado de residencia, correspondieron a las siguientes entidades federativas: Distrito Federal (3.8), Chihuahua (3.1), Baja California (2.9), Jalisco (2.7), Baja California Sur (2.6), Nuevo León (2.6), Sonora (2.4), Zacatecas (2.4), Morelos (2.2) y Veracruz (2.2). (Véase Figura 1-9).

Comentario

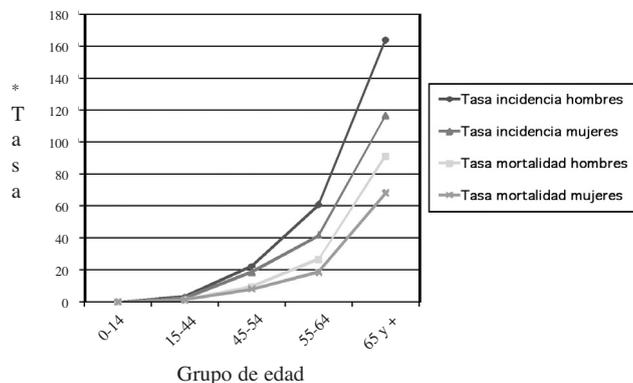
Con relación en los resultados del análisis del RHNM se puede mencionar que éstos coinciden con los de la literatura internacional. Así, la proporción de casos nuevos con CCR es directamente proporcional a la edad, sobre todo a partir de los 50 años; en general, las tasas de CCR son más altas en hombres que en mujeres. Esta mayor incidencia en el género masculino con respecto al femenino ha generado hipótesis sobre un posible papel protector de las hormonas femeninas tanto endógenas como exógenas.^{10,11}

Por otra parte, la distribución de la incidencia y de la mortalidad por CCR por sub-localización, según los datos del RHNM, indica que el cáncer de colon tiene una frecuencia más elevada que el cáncer de recto. Cabe mencionar que la validez de la distribución por sub-localización es limitada por la inconsistente especificación de los límites entre el colon y recto.

De acuerdo con la literatura, se puede afirmar que la alta incidencia de CCR en el mundo occidental es debida tanto a factores ambientales como a una dieta fundamentalmente rica en grasas y proteínas, y pobre en fibra y vegetales, así como al progresivo envejecimiento de la población.¹²

Así, un estudio realizado en migrantes donde se reporta que poblaciones de bajo riesgo, al trasladarse a regiones o países con alta incidencia de CCR, presenta mayores tasas

Figura 1-2. Tasa de incidencia y tasa de mortalidad mundiales por cáncer de colon y recto, según grupo de edad, 2002.



*Tasa por 100,000 hbs

Fuente: Globocan 2002.

tanto de incidencia como de mortalidad, con lo cual se fortalece la aseveración de que los factores ambientales juegan un papel importante en la etiología del CCR.¹³

Por otra parte, es necesario mencionar que la mejoría en el RHNM puede explicar en parte el ascenso observado tanto en la morbilidad como en la mortalidad observada en el periodo 1994-2004. Sin embargo, se puede decir que la mayor proporción del incremento es real, si se toma como base la gran demanda observada en instituciones de tercer nivel como es el Instituto Nacional de Cancerología y en el estudio reportado por Pérez JJ *et al.*,¹⁴ mismo que fue realizado en el Hospital General de México (HGM); en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (CMN 20 de Noviembre); y en el Hospital Español (HE), donde compararon la frecuencia

de este tipo de neoplasia registrada entre 1978 y 2003; encontrando un incremento de más de 50%, en los casos de cáncer de colon en dichas instituciones.

En nuestro análisis, el incremento observado en la mortalidad por CCR fue de 72% para un periodo de ocho años (1994-2002), situación que adquiere relevancia particular debido al efecto que tiene en la demanda y utilización de los servicios de salud, ya que ha rebasado la capacidad de respuesta institucional y, por ende, dicha situación repercute en la oportunidad y en la calidad de la atención médica.

De ahí la urgencia de implementar medidas tanto de prevención primaria como de diagnóstico oportuno, ya que en la actualidad, en la mayoría de las instituciones de nuestro país, se carece de programas preventivos dirigidos al cáncer en general y al CCR en particular, a fin de contener el peso del cáncer sobre la salud de esta población y la modificación de factores de riesgo de alta prevalencia, hoy en día la atención únicamente se ha enfocado a la restauración del daño.¹⁵

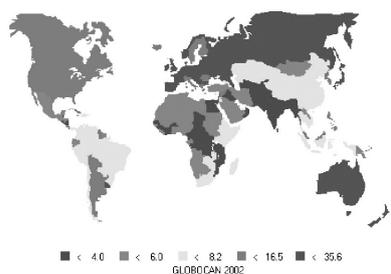
Dentro de las medidas de prevención primaria se podrían mencionar: evitar la dieta rica en grasas y favorecer el consumo de fibra y vegetales, sobre todo, en la población joven donde los hábitos alimentarios han cambiado de manera radical en las últimas décadas.^{16,17} Otra medida de prevención primaria es el ejercicio, al respecto, *Trojian TH et al.*,¹⁸ realizan una investigación sobre diversos estudios donde se reporta una relación dosis-respuesta inversamente proporcional entre ejercicio y cáncer de colon; asimismo, se menciona que se desconoce el mecanismo de acción, pero se piensa que al incrementarse el ejercicio se eleva la insulina y se disminuyen las prostaglandinas, dando como resultados el descenso del cáncer de colon.

La prevención secundaria se ha visto favorecida a través de la investigación y del tratamiento de lesiones precancerosas (polipectomía) y de la endoscópica,¹⁹ a fin de evitar la aparición del cáncer.

Figura 1-3. Mortalidad mundial por cáncer de colon y recto en mujeres, 2002.

Morbilidad por cáncer de colon y recto. ASR Mundial (incluye todas las edades)

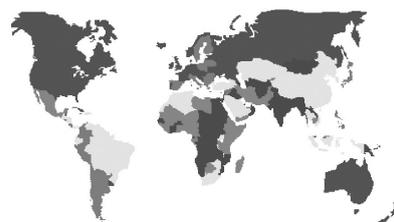
Hombres



■ < 4.0 ■ < 6.0 ■ < 8.2 ■ < 16.5 ■ < 35.6
GLOBOCAN 2002

ASR. Age Standardised Rate. Tasa estandarizada de edad

Mujeres



■ < 3.0 ■ < 4.4 ■ < 7.2 ■ < 11.5 ■ < 21.2
GLOBOCAN 2002

Fuente: Globocan 2002.

Tabla 1-3. Principales causas de mortalidad por neoplasias malignas en el mundo, según género.

Veinte principales causas de mortalidad por neoplasias malignas en el mundo, según género, 2002*								
Lugar	Causa	Femenino			Causa	Masculino		
		Defunciones	Tasa cruda	Tasa ajustada		Defunciones	Tasa cruda	Tasa ajustada
1	Mama	410712	1.3	13.2	Pulmón	848132	27.1	31.2
2	Pulmón	330786	10.7	10.3	Estómago	446052	14.3	16.3
3	Cérvix	273505	8.9	9.0	Hígado	416882	13.3	14.9
4	Estómago	254297	8.3	7.9	Colon y recto	278446	8.9	10.2
5	Colon y recto	250532	8.1	7.6	Esófago	261162	8.4	9.6
6	Hígado	181439	5.9	5.7	Próstata	221002	7.1	8.2
7	Ovario	124860	4.1	4.0	Páncreas	119544	3.8	4.4
8	Esófago	124730	4.0	3.9	Leucemia	125142	4.0	4.3
9	Páncreas	107479	3.5	3.3	Vejiga	108310	3.5	4.0
10	Leucemia	97364	3.2	3.1	Linfoma no-Hodgkin	98865	3.2	3.5
11	Linfoma no-Hodgkin	72955	2.4	2.3	Cavidad oral	80736	2.6	2.9
12	Cerebro y Sistema Nervioso	61616	2.0	2.0	Laringe	78629	2.5	2.9
13	Cuerpo del útero	50327	1.6	1.6	Cerebro y Sistema Nervioso	80034	2.6	2.8
14	Cavidad oral	46723	1.5	1.5	Otros faríngeos	67964	2.2	2.5
15	Riñón	39199	1.3	1.2	Riñón	62696	2.0	2.3
16	Vejiga	36699	1.2	1.1	Nasofaringe	34913	1.1	1.2
17	Mieloma múltiple	29839	1.0	0.9	Mieloma múltiple	32696	1.0	1.2
18	Tiroides	24078	0.8	0.8	Melanoma de piel	21952	0.7	0.8
19	Melanoma de piel	18829	0.6	0.6	Linfoma Hodgkin	14460	0.5	0.5
20	Nasofaringe	15419	0.5	0.5	Tiroides	11297	0.4	0.4
Todas las demás causas		2927896	Todas las demás causas			3795991		
Suma		5479284				7204905		

* Fuente: Globocan 2002 World Health Organization.

Tabla 1-4. Casos nuevos por cáncer colorrectal, según grupo de edad, México, 2002.

Casos nuevos por cáncer colorrectal, según grupo de edad, México, 2002										
Colon					Recto					
EDAD	Masculino	Femenino	Total	%	Razón Hombre/ Mujer	Masculino	Femenino	Total	%	Razón Hombre/ Mujer
< 25 años	13	25	38	1.5	0.5	14	9	23	1.8	1.6
25 - 29	39	44	83	3.3	0.9	6	11	17	1.3	0.5
30 a 34	36	49	85	3.4	0.7	17	17	34	2.7	1.0
35 a 39	61	54	115	4.6	1.1	25	16	41	3.2	1.6
40 a 44	73	72	145	5.7	1.0	47	33	80	6.3	1.4
45 a 49	81	91	172	6.8	0.9	59	56	115	9.1	1.1
50 a 54	130	106	236	9.4	1.2	56	65	121	9.5	0.9
55 a 59	121	127	248	9.8	1.0	73	59	132	10.4	1.2
60 a 64	169	146	315	12.5	1.2	80	61	141	11.1	1.3
65 a 69	127	134	261	10.3	0.9	57	60	117	9.2	1.0
70 y más	309	327	636	25.2	0.9	171	143	314	24.8	1.2
No especificada	95	94	189	7.5		69	64	133	10.5	
Total	1254	1269	2523	100.0		674	594	1268	100.0	
			66.6					33.4		

Fuente: Registro histopatológico de neoplasias malignas, 2001

Otros aspectos que se deben incluir dentro de la prevención secundaria es la educación de la población, a fin de que puedan identificar signos y síntomas de alarma asociados a la presencia de esta neoplasia, como por ejemplo, la identificación de cambios en los hábitos intestinales, las alteraciones o presencia de sangre en la heces fecales y la pérdida de peso sin causa aparente, entre otros.

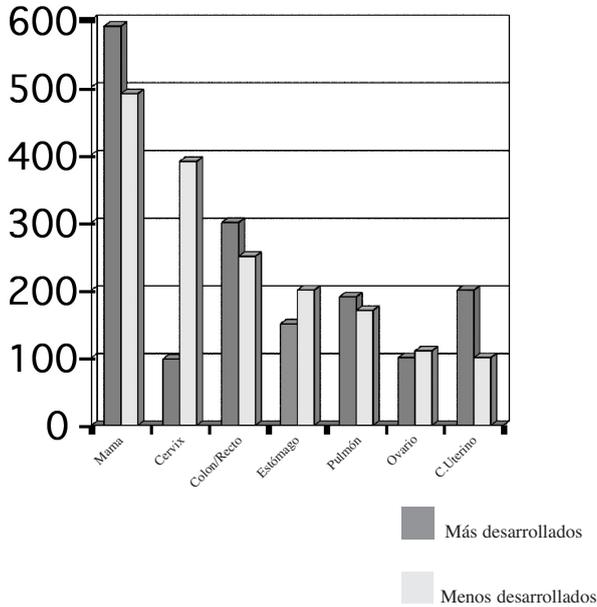
Por último, es necesario mencionar que el RHNM presenta un retraso muy importante y que la información que se maneja en la actualidad corresponde a 2002; por tanto, se requiere desarrollar mejores sistemas de registro de morbilidad y mortalidad para cáncer, con objeto de facilitar una mejor vigilancia epidemiológica del problema, y evaluar el impacto de programas específicos para la prevención y el control de dicha entidad nosológica.²⁰⁻²¹

Bibliografía

1. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Compendio de cáncer 1994. Mortalidad/Morbilidad. Registro Histopatológico de neoplasias malignas en México. 1994.
2. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Compendio de cáncer 2000. Mortalidad/Morbilidad. Registro histopatológico de neoplasias malignas en México. 2002.
3. Tirado-Gómez LL, Mohar-Betancourt A. Cáncer en el adulto mayor en la salud del adulto mayor, 1ª edición. México: Instituto Mexicano del Seguro Social 2004;271-80.
4. Ponz de León M, Benatti P, Percesepe A, Di Gregorio C, Fante R, Losi L, Rossi G, Pedroni M, Roncucci L. Epidemiology of cancer of the large bowel—the 12-year experience of a specialized registry in northern Italy. Ital J Gastroenterol Hepatol. 1999; 31(1):10-8.
5. Parkin DM, Black RJ, Bray F, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. Eur J Cancer 1997;33(7):1075-107.

6. Parkin D, Turano L, Laudico A, Esteban D, Pisani P. Reduction of Death Certificate Only (DCO) Registrations by Active Follow Back. Asian Pac J Cancer Prev. 2002;(2):133-135.
7. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide.
8. Muir KR, Hubner RA, Liu JF, Logan RF, Grainge M, Armitage N, et al., Genetic variants of UGT1A6 influence risk of colorectal adenoma recurrence. Clin Cancer Res 2006;12(21):6585-9.
9. CDC, Centro Nacional de Estadísticas de Salud (National Center for Health Statistics). <http://www.cdc.gov/spanish/cancer/fs/2004/colorectal.htm>
10. Potter JD, McKenzie DR, Sellers TA, Kushi LH, Steinmetz KA, Folsom AR. Reduced risk of colon cancer with high intake of vitamin E: the Iowa Women's Health Study. Cancer Res. 1993;53(18):4230-7.
11. Dos Santos Silva I, Swerdlow AJ. Sex differences in time trends of colorectal cancer in England and Wales: the possible effect of female hormonal factors. Br J Cancer. 1996;73(5):692-7.
12. Ershler WB, Longo DL. Aging and cancer: issues of basic and clinical science. J Natl Cancer Inst. 1997;89(20):1489-97.
13. Steinitz H, Hartig L, Sander M, Pelz K. [Communicable disease control measures in group streptococcal diseases at community facilities]. Offentl Gesundheitswes 1989;51(2):71-4.
14. Pérez JJ, Martínez MA, del Castillo AL, Villalobos ML, Villalobos GM. Gastrointestinal cancer in four medical centers in Mexico City. A 25-year study. Rev Gastroenterol Mex 2006 Oct-Dec;71(4):460-72.
15. Lara-Rodríguez MA, Benítez-Martínez MG, Fernández-Gárate IH, Zárate-Aguilar A. Aspectos epidemiológicos del adulto mayor en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Salud Pública 1996;38:448-457.
16. Stewart SL, King JB, Thompson TD, Friedman C, Wingo PA. Cancer mortality surveillance—United States, 1990-2000. MMWR Surveill Summ 2004;53(3):1-108.
17. Rock CL. Primary dietary prevention: is the fiber story over? Recent Results Cancer Res 2007;174:171-7.
18. Trojian TH, Mody K, Chain P. Exercise and colon cancer: primary and secondary prevention. Curr Sports Med Rep 2007;6(2):120-4.
19. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med 1993;329(27):1977-81.
20. Aguilar Pérez JA, Leyva López AG, Angulo Nájera D, Salinas A, Lazcano Ponce EC. Tamizaje en cáncer cervical: conocimiento de la utilidad y uso de citología cervical en México. Salud Pública 2003;37:100-6.
21. Lozano-Ascencio R, Frenk-Mora J, González-Block MA. El peso de la enfermedad en adultos mayores, México 1994. Sal Pub Mex. 1996;38:419-429.

Figura 1-4. Principales causas de defunción por cáncer en mujeres según nivel de desarrollo de los países en 2002.



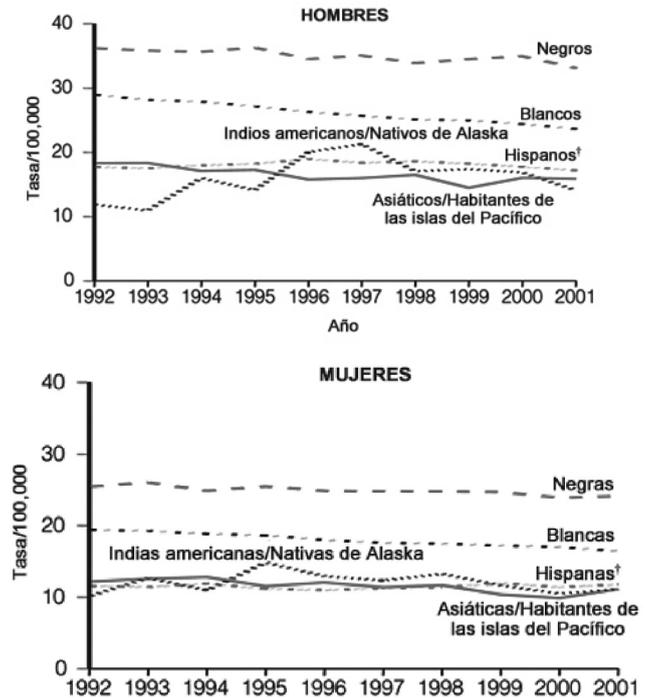
Fuente: Globocan 2002.

Tabla 1-5. Casos nuevos por cáncer colorrectal, según institución notificadora.

Casos nuevos por cáncer colorrectal, según institución notificadora, México, 2002				
EDAD	Colon	%	Recto	%
IMSS	913	36.2	474	37.4
SSA	375	14.9	235	18.5
ISSSTE	144	5.7	64	5.0
PEMEX	39	1.5	20	1.6
SEDENA	117	4.6	51	4.0
SEDEMARM	24	1.0	14	1.1
DDF	5	0.2	0	0.0
PRIVADO	825	32.7	365	28.8
OTRO	81	3.2	45	3.5
Total	2523	100.0	1268	100.0

Fuente: Registro histopatológico de neoplasias malignas, 2001

Figura 1-5. Tasas de mortalidad por cáncer colorrectal* entre hombres y mujeres según raza o grupo étnico y género en los Estados Unidos, 1992–2001.



Tasa por 100,000 habitantes, ajustadas por edad con la población estándar de los Estados Unidos 2000.
Fuente: CDC, Centro Nacional de Estadísticas de Salud (National Center for Health Statistics)
<http://www.ede.gov/spanish/cancer/fe/2004/colorectal.htm>

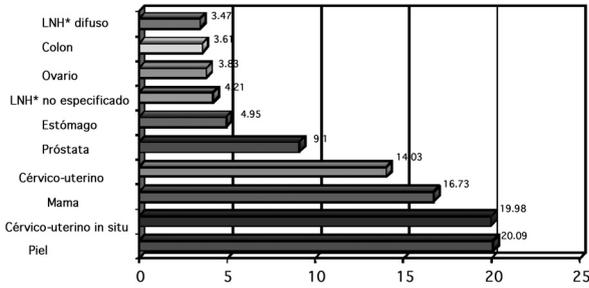
Tabla 1-6. Mortalidad por cáncer colorrectal, según género.

Mortalidad por cáncer colorrectal, según género, México, 2002									
Causa	Defunciones								
	Total			Hombres			Mujeres		
	n	%	Tasa**	n	%	Tasa**	n	%	Tasa**
Todas las defunciones por cáncer	58.612								
Colon	2178	83.7	2.1	1070	49.1	2.1	1108	50.9	2.15
Recto	424	16.3	0.4	227	53.5	0.4	197	46.5	0.38
Suma	2602	100.0		1297	102.7		1305	97.3	
%	4.4								

**Tasa por 100,000 habitantes.

Fuente: Registro histopatológico de neoplasias malignas, 2002

Figura 1-6. Diez primeras causas de morbilidad por neoplasias malignas, México, 2002.



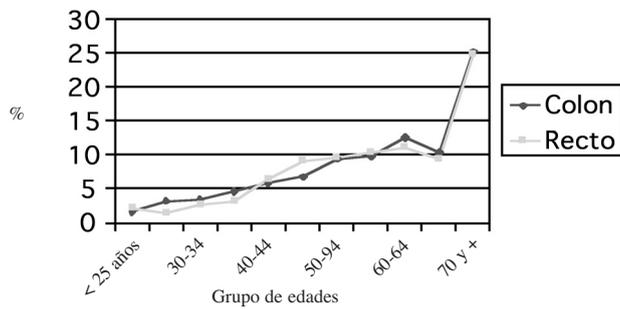
*LNH=Linfoma No-Hodgkin
Fuente: Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2002

Figura 1-9. Mortalidad por cáncer de colon y recto, según lugar de residencia, México, 2002.



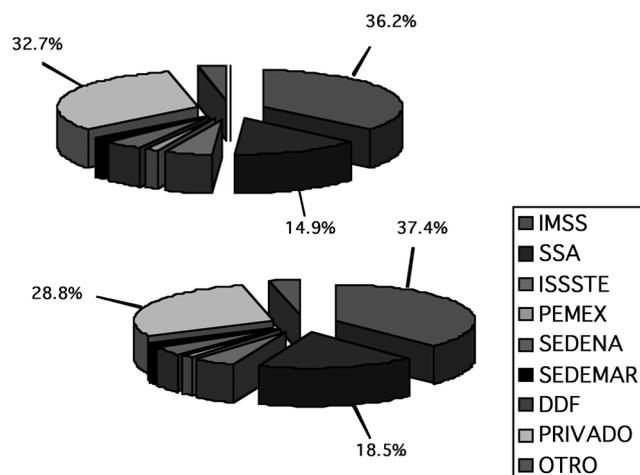
Tasas por 100,000 habitantes
Fuente: Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2002

Figura 1-7. Casos nuevos por cáncer de colon y recto, según grupo de edad, México, 2002.



Fuente: Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2002.

Figura 1-8. Casos nuevos de cáncer de colon y recto, según institución notificante, México.



Factores de riesgo para cáncer colorrectal

Colorectal risk factors

Gilberto Morgan Villela, Ana Myryam Silva Uribe, Daniel Sat Muñoz

* *Instituto Jalisciense de Cancerología.*

Resumen

La etiología del cáncer colorrectal es compleja; incluye factores ambientales y genéticos. Aproximadamente el 75% de los tumores malignos de colon y recto se presentan en pacientes sin factores de riesgo conocidos. Los individuos con colitis ulcerativa, poliposis familiar, y cáncer de colon hereditario no polipósico tienen riesgo mayor de desarrollar la enfermedad; sin embargo, representan menos de 10% de todos los cánceres colorrectales.

La tasa se incrementa de manera sustancial entre personas que emigran de un país de bajo riesgo a uno de alto riesgo en tan sólo dos generaciones. Estudios de casos-controles y de cohorte sugieren que la obesidad, inactividad física, exceso de alcohol, tabaquismo y una dieta alta en grasas y/o baja en frutas, vegetales o fibra se asocian al incremento en el riesgo de adenomas y cáncer colorrectal.² Sin embargo, evitar la obesidad, haciendo ejercicio de manera regular y consumiendo una dieta sana en un periodo de 3 a 8 años, no reduce significativamente el riesgo de adenomas o cáncer colorrectal.³⁻⁴

La incidencia es 10 veces mayor en países desarrollados que aquellos en vías de desarrollo, las diferencias en la dieta y el estilo de vida podrían explicar la mayoría de estas diferencias.

Palabras clave: cáncer colorrectal, factores de riesgo, mortalidad, morbilidad.

Summary

The etiology of colorectal cancer is complex, and involves genetic and environmental factors. Approximately 75% of malignant tumors of the colon and rectum are presented in patients without known risk factors. Individuals with ulcerative colitis, familial polyposis and hereditary polypoid colon cancer have not higher risk of developing the disease; however, represent less than 10% of all colorectal cancers.

The rate increases significantly among people who migrate from one country to low-risk one of high risk in just two generations. Case-control studies and cohort suggest that obesity, physical inactivity, excessive alcohol, smoking and a diet high in fats and / or low in fruits, vegetables or fiber associated with increased risk of adenomas and colorectal cancer. However, prevent obesity, exercising on a regular basis and eating a healthy diet over a period of 3 to 8 years, does not significantly reduce the risk of cancer or colorectal adenomas.

The incidence is 10 times higher than those in developed countries in developing differences in diet and lifestyle could explain most of these differences.

Keywords: colorectal cancer, risk factors, mortality, morbidity.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es el cáncer más común del tracto gastrointestinal, la tercera causa más común de cáncer y la cuarta causa de muerte por cáncer en el mundo.^{1,4,5}

Su etiología es compleja, incluyendo la interrelación de factores ambientales y genéticos; ^{1,2} de hecho, los individuos que migran de zonas de baja incidencia para CCR a zonas de alta incidencia, con el tiempo desarrollarán el mismo riesgo que los individuos nativos de dichas áreas de alta incidencia.¹

Los factores de riesgo ambientales incluyen el tipo, calidad y cantidad de la dieta, estilo de vida y uso de terapia de

restitución hormonal. Los factores genéticos incluyen predisposición hereditaria, síndromes de poliposis familiar, síndromes no polipósicos familiares, otras causas familiares y causas no familiares.

Factores de riesgo ambientales

Dieta (tipo, calidad y cantidad)

Grasas

La ingesta de dietas ricas en lípidos saturados de origen animal aumenta el riesgo de CCR.^{1,2} Se ha señalado que no importa tanto el tipo de grasas una vez que se ha ajustado el consumo total de calorías para el peso y la edad.² En cambio, se ha demostrado que la ingesta de lípidos poliinsaturados del tipo omega 3 tiene un efecto protector ya que inhibe la señal β II de la proteína cinasa C y restituye la respuesta del receptor II del factor de crecimiento transformante β (TGF β).

Correspondencia: Dr. Gilberto Morgan Villela. Instituto Jalisciense de Cancerología Juan Palomar y Arias #530, Col. Monraz, C.P. 44670. Guadalajara, Jalisco, México. Teléfono: (0133) 36415081 Fax: (0133) 36173043 E-mail: gmorgan@prodigy.net.mx

Proteínas

No existe evidencia contundente de que una dieta rica en proteínas aumente el riesgo de CCR.²

Carnes rojas

Su ingesta aumenta el riesgo de CCR. Influyen la temperatura de preparación de la carne ya que a mayor temperatura mayor cantidad de aminos heterocíclicos; de igual forma, influye si la carne se fríe o no y si usa Barbecue; de hecho, en estos casos la ingesta de carne con estas características incrementa dos veces la prevalencia de adenomas.²

Fibra

Se ha asociado la ingesta abundante de fibra a una baja incidencia de CCR.⁸ Entre los mecanismos propuestos se encuentran que la fibra favorece la disminución del pH intraluminal lo que disminuye la mutagenicidad de los ácidos biliares secundarios, la dilución de los carcinógenos, da lugar a la formación de ácidos grasos de cadena corta a través de la fermentación bacteriana, e induce la fijación de ácidos biliares aumentando su excreción.^{6,9}

Consumo de frutas, vegetales, vitaminas

De forma tradicional se ha asociado la ingesta de frutas y vegetales con un efecto protector, sobre todo los vegetales verdes y si se consumen crudos. Este efecto se ha asociado al contenido de vitaminas antioxidantes (A, E y C), la presencia de carotenoides (β caroteno, licopeno, α caroteno, luteína, β criptoxantina); sin embargo, se ha encontrado una relación inversa entre la ingesta de luteína y CCR, este efecto es máximo en menores de 67 años y en tumores de colon derecho.¹¹

De igual forma, el uso prolongado de suplementos vitamínicos durante periodos prolongados disminuye el riesgo de CCR en un 75%.¹² Este efecto se debe principalmente al ácido fólico, el cual es esencial para la regeneración de la metionina, principal donador de grupos metilo durante la síntesis de purinas y pirimidinas, y la reparación del ADN.^{14, 15, 16, 20, 25}

Estilo de vida**Consumo de alcohol y tabaco**

Se he sugerido que la ingesta de más de dos bebidas alcohólicas por día aumenta dos veces el riesgo de CCR.¹ El tabaquismo prolongado se asocia a mayor riesgo de CCR, de forma tal que si se consumen más de 20 paquetes-año de cigarrillos se aumenta el riesgo de adenomas, así, si se consumen más de 35 paquetes-año aumenta el riesgo de CCR.²

Consumo de café

La ingesta de café podría disminuir el riesgo de CCR debido a su contenido de sustancias antimutagénicas y compuestos fenólicos, además aumenta la motilidad intestinal dismi-

nuyendo el tiempo de contacto de la mucosa con los agentes mutagénicos. La cafeína, por su parte, disminuye la excreción de ácidos biliares y esteroides.^{18, 19}

Actividad física y masa corporal

Se ha relacionado el grado de actividad física y el Índice de Masa Corporal (IMC) de forma inversa con el riesgo de cáncer de colon pero no de recto, este efecto es mayor en los hombres.¹³

Uso de analgésicos no esteroideos

Los analgésicos no esteroideos (AINE) pueden actuar de forma selectiva inhibiendo la enzima COX-2 o no selectiva inhibiendo ambas enzimas (COX-1 y COX-2). La prostaglandina E2, es un potente agente mitogénico en los cultivos de células de cáncer de colon, esta prostaglandina refuerza la señal de la vía Wnt, cuyos componentes se unen a su receptor en la membrana celular, inhibiendo la acción de la vía intracelular APC/Axina/GSK3b y liberando la B catenina (la cual, por lo regular, es atrapada por la APC/Axina/GSK3b marcándola para ser destruida por vía proteosómica) que está libre para entrar al núcleo celular y activar factores de transcripción.²¹

Por lo anterior, el uso de AINE se asocia con una disminución del riesgo de CCR, los estudios epidemiológicos reportan disminución en la incidencia de adenomas, CCR y muerte por CCR.²¹ De igual manera, se ha reportado que el uso de AINE, específicamente sulindac y celecoxib favorecen la disminución del número y tamaño de los adenomas en la poliposis adenomatosa familiar (PAF) e incluso pueden provocar la regresión de las lesiones.^{19, 20, 21, 25}

Terapia de restitución hormonal en posmenopáusicas

Se sugiere una disminución del riesgo de CCR en mujeres posmenopáusicas que están bajo tratamiento de restitución hormonal^{17, 22, 23, 24} y este efecto se mantiene hasta 10 años después de suspender el tratamiento. Se ha visto que el uso de anticonceptivos orales también disminuye el riesgo si se asocia a menarca tardía; en cambio, si el primer embarazo se presenta de forma tardía se incrementa el riesgo.²⁶

Por lo que se concluye que la terapia hormonal sí disminuye el riesgo de CCR pero que los casos que a pesar de la terapia hormonal desarrollan CCR se presentan en estadios más avanzados.²⁴

Factores genéticos**Predisposición hereditaria**

Los antecedentes familiares de CCR confieren un riesgo aumentado a lo largo de la vida para CCR.^{1, 2} La afección de un familiar de primer grado duplica el riesgo de CCR y aumenta de forma importante si el familiar es menor de 60 años. Asimismo, los antecedentes de CCR incrementan el riesgo de pólipos adenomatosos en familiares directos.¹

Los factores de predisposición hereditaria se relacionan con la presencia de polimorfismos proteicos, como es el caso de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), cuyo polimorfismo (677C-T) se manifiesta en estadios tardíos de la carcinogénesis.

El más conocido de los polimorfismos es el del gen APC, éste se caracteriza por tener una región hipermutable y sólo se encuentra en los judíos Ashkenazi, en quienes se presenta en 6% de la población general y hasta en 28% de los casos de CCR.

Otra serie de polimorfismos que afectan la función de las enzimas es el caso de la CYP1A1 (necesaria para el metabolismo hepático de los carcinógenos del tabaco), uno de cuyos polimorfismos, el Ile462Val, se asocia a CCR.

Síndromes polipósicos familiares

Poliposis adenomatosa familiar (PAF)

Representa el 1% de los CCR. Heredado de forma autosómica dominante con penetrancia de 100%, se caracteriza por cientos a miles de pólipos adenomatosos que se diagnostican desde los 15 años y que, sin tratamiento quirúrgico, desarrollarán CCR para los 39 años y la muerte por CCR a los 42 años en el 100% de los casos.²⁸ Se ha reportado una forma atenuada de PAF caracterizada por tener menos adenomas y diagnóstico de CCR a los 50 años. Presenta manifestaciones extracolónicas tanto benignas (osteomas, adenomas de suprarrenal, etc.) como malignas (cáncer de tiroides, gástrico, SNC).^{1,2}

Se recomienda a los familiares de primer grado iniciar la detección a los 12 a 15 años con sigmoidoscopias anuales, si los resultados son normales continuar anualmente hasta los 18 años, edad en que se continúa con la detección con colonoscopias anuales hasta la edad de 30 años, después de esa edad, si los resultados son negativos se pueden realizar cada 2 a 3 años. En caso de cualquier anomalía, se realizará colonoscopia y se dará tratamiento con base en diagnóstico.^{26,27}

Cáncer colorrectal no polipósico hereditario

El síndrome autosómico dominante es la forma más común de CCR hereditario. Cerca de 75% de los pacientes afectados desarrollarán CCR, aproximadamente a los 65 años de edad.^{26,27}

Este síndrome se caracteriza por el inicio temprano de CCR de predominio derecho asociado a hasta 100 pólipos que se distinguen por una rápida progresión a CCR. Existen dos tipos: Lynch I sólo presenta CCR; y Lynch II, que asocia a otros tipos de cáncer (endometrio, intestino delgado y urológicos). La edad promedio de diagnóstico de CCR es de 45 años; en el 35% de las pacientes, el primer diagnóstico es de cáncer endometrial. La AAC recomienda iniciar la detección a los 20 años en familiares y repetir cada 1 a 3 años.^{26,27}

En ambos síndromes, se recomienda el consejo genético por parte de un genetista, ya que una parte de los pacientes

no presenta mutación de línea germinal, por esta razón, se han desarrollado los Criterios de Ámsterdam.^{1,2,26}

Síndromes poliposis hamartomatosa

Incluyen varios síndromes, entre los más comunes están el Síndrome de Peutz-Jeghers y el Síndrome de poliposis juvenil. Ambos síndromes son raros, afectan a población infantil o juvenil y representan menos de 1% los casos de CCR. El síndrome de Peutz-Jeghers se caracteriza por pólipos en colon y en intestino delgado los cuales, por su tamaño, tienden a sangrar, además de la presencia de lesiones pigmentadas en mucosa oral, periorbitarios y dedos. Este síndrome se asocia a otros tipos de cáncer como el de mama, estómago, o páncreas. El Síndrome de poliposis juvenil es difícil de distinguir clínicamente del Síndrome de Peutz-Jeghers, la diferencia radica en que los pólipos son colónicos y no hay manifestaciones extraintestinales. Otros síndromes que se asocian a pólipos hamartomatosos son el Síndrome de Cowden y el Síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley. La característica de estos síndromes se encuentra en el gen afectado, así, el gen LKB1 es el afectado en el Síndrome de Peutz-Jeghers, PTEN el gen afectado en el Síndrome de Cowden y el Bannayan-Ruvalcaba-Riley, y varios genes en la poliposis juvenil (PTEN, SMAD4).^{26,27,29,30,31}

Otras causas familiares (hasta 20-30% casos de CCR)

Historia personal de adenomas o CCR

La presencia de adenomas previos se asocia a mayor riesgo de nuevos adenomas, aunque no todos los adenomas tienden a malignizar. El riesgo de recurrencia de adenomas se asocia al número, tamaño y grado de displasia o cambios vellosos.^{32,33}

Se recomienda que posterior a la polipectomía se repita la colonoscopia en 1 a 3 años dependiendo del tamaño de los adenomas (menos 1 cm o más de 1 cm), número de adenomas y grado de displasia.

El antecedente de CCR aumenta el riesgo de recurrencia, su incidencia es de 6% y el riesgo de desarrollar adenomas es de 25%.

La primera colonoscopia de control se debe realizar al año, si los resultados son normales a los tres y si aún son normales cada cinco años.³⁵

Historia familiar de adenomas o CCR

Los antecedentes de CCR en familiares de primer grado aumenta el riesgo de CCR en 2 a 3 veces.^{26,27,33} El riesgo aumenta a mayor número de familiares afectados y entre más jóvenes sean al diagnóstico. En el caso de los familiares de segundo grado con CCR, el riesgo aumenta tan sólo el 25 a 50% del riesgo de la población promedio.

Los antecedentes familiares de adenomas en familiares de primer grado aumentan el riesgo de adenomas en 1.78 veces; a menor edad del diagnóstico en el familiar afectado mayor el riesgo de adenomas en los hijos.³⁶ Es necesario ini-

ciar la detección con colonoscopia a los 40 años y repetir cada cinco años.²⁶

Enfermedad inflamatoria del intestino

Constituida por la Colitis ulcerativa crónica y la Enfermedad de Crohn, la incidencia y características del CCR es similar en ambas patologías. Para la Colitis ulcerativa asociada a pancolitis, el riesgo de CCR es de 5.4%, si no hay pancolitis (Enfermedad de Crohn) el riesgo es de 3.7%.³¹ El riesgo de desarrollar CCR después de 10 años de padecer la Enfermedad inflamatoria del intestino es de sólo 2%, aumenta a 8% a los 20 años y a 18% a los 30 años. Es recomendable iniciar las colonoscopias a los 7 a 8 años con toma de biopsias al azar cada 10 cm y repetir el estudio de forma anual o bianual.²⁶

En la población general la detección se inicia a partir de los 50 años, utilizando diversos procedimientos como sangre oculta en heces cada año, sigmoidoscopia flexible cada cinco años de forma individual o en combinación.

De la misma manera es necesario realizar enema de bario a doble contraste y colonoscopia cada 10 años.

Bibliografía

- Rodríguez BM. Adenocarcinoma of the colon and rectum. En: Holland JF, Frei E, Kufe DW, (Eds.). Cancer Medicine, vol 2. Ontario: BC Decker Inc, 2003;1635-44.
- Libuth SK. Cancer of the colon. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, (Eds.). Cancer Principles and Practice of Oncology, vol. 1. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005;1061-5.
- Rudolph RE, Dominitz J, Lampe J, Levy L, Qu P, Li S. Risk factors for colorectal cancer in relation to number and size of aberrant crypt foci in humans. Cancer Epidemiol, Biomarkers and Prev 2005;14(3):605-8.
- Andrieu N, Launoy G, Guillois R, Ory-Paolletti C, Gignoux M. Familial relative risks of colorectal cancer: a population-based study. European J of Cancer 2003;39:1904-11.
- Conell J, Maggard M, Livingstone E, Yo C. Colorectal cancer in the young. The Am J of Surg 2004;187:343-48.
- Alberts D, Martínez M, Roe D, Guillén-Rodríguez J, Marshall J, Van Leeuwen B. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. N Eng J Med 2000;342:1156-62.
- Wolter F, Stein J. Reversatrol enhances differentiation induced by Butyrate in Caco-2 cancer colon cells. J Nutr 2002;2082-6.
- Archer S, Hodin R. Histone acetylation and cancer. Curr Opin Genet Dev 1999;9:171-4.
- Fuchs C, Giovannucci E, Colditz G. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. N Eng J Med 1999;340:169.
- Schatzkin A, Lanza E, Corle D. Lack of effect of low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group. N Eng J Med 2000;342:1149.
- Slattery M, Benson J, Curtis K. Carotenoids and colon cancer. Am J Clin Nutr 2000;71:575-82.
- Palmer H, González-Sancho J, Espada J. Vitamin D3 promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of B catenin signalling. J Cell Biol 2001;154:369-87.
- Terry P, Miller A, Rohan T. Obesity and colorectal cancer risk in women. Gut 2002;51:191-4.
- Kampmann E, Slattery M Caan B, Potter J. Calcium, vitamin D, sunshine exposure, dairy products and colon cancer risk. Cancer Causes and Control 2000;11:459-66.
- Martinez M, Willett W. Calcium, vitamin D3 and colorectal cancer: a review of epidemiologic evidence. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998;7:163-8.
- Wactawski-Wende J, Morley J, Anderson G. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. N Eng J Med 2006;354:684-96.
- Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. J Natl Cancer Inst 1999;91:916-32.
- Larsson S, Bergkvist L, Giovannucci E. Coffee consumption and incidence of colorectal cancer in two prospective cohort studies of Swedish women and men. Am J Epidemiol 2006;163:638-44.
- Steinbach G, Lynch P, Phillips R. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase inhibitor on familial adenomatous polyposis. N Eng J Med 2000;342:1946-52.
- Baron J, Cole B, Sandler R. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. N Eng J Med 2003;348:891-9.
- Flossmann E, Rothwell P. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomized and observational studies. Lancet 2007;369:1603-13.
- Clevers H. Colon cancer-understanding how NSAID's work. N Eng J Med 2006;354:761-3.
- Newcomb P, Storer B. Postmenopausal hormone use and risk of large bowel cancer. J Natl Cancer Inst 1995;87:1067-71.
- Kampman E, Potter J, Slattery M. Hormone replacement therapy, reproductive history and colon cancer: a multicenter case-control study in the United States. Cancer Causes Control 1997;8:146-58.
- Chlebowski R, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh Ch. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. N Eng J Med 2004;350:991-1004.
- Janne P, Mayer R. Chemoprevention of colorectal cancer. N Eng J Med 2000;342:1960-8.
- Read R, Kodner I. Colorectal cancer: risks factors and recommendations for early detection. Am Fam Physician 1999;59:3083.
- Guttmacher A, Collins F. Hereditary colorectal cancer. N Eng J Med 2003;348:919-32.
- Jass J, Smyrk T, Stewart S. Pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Anticancer Res 1994;14:1631-5.
- Giardiello F, Welsch M, Hamilton S. Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. N Eng J Med 1987;316:1511-4.
- Wirtzfeld D, Petrelli N, Rodríguez- Bigas M. Hamartomatous polyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. Ann Surg Oncol 2001;8:319-27.
- Smith R, von Eschenbach A, Wender R. American Cancer Society Guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal and endometrial cancers. CA Cancer J Clin 2001;51:38-75.
- Winawer S, Zauber A, O'Brien A. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. N Eng J Med 1993;328: 901-6.
- Burt R. Colon cancer screening. Gastroenterology 2000;119:837-53.
- Winawer S, Zauber A, Gerdes H. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. N Eng J Med 1996;334:82-7.
- Eaden J, Abrahams K, Mayberry J. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut 2001;48:526-35.

Factores hormonales asociados a cáncer colorrectal

Hormonal factors associated to colorectal cancer

Adolfo Fuentes Albuero, Juan Manuel Ruiz Molina, Horacio López Basave

* Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud.

Resumen

El cáncer colorrectal afecta a hombres y mujeres y su incidencia se ha incrementado a nivel mundial en las últimas décadas.

Las vías de control de la enfermedad incluyen el crear conciencia del riesgo y conocer los datos clínicos que sugieren su presencia, así como el control de factores de riesgo y la valoración de estrategias de prevención. Dentro de éstos, el uso de estrógenos es muy importante por encontrarse implicados en la génesis del cáncer y por su potencial como preventivo.

Una vez que se hayan realizado los ensayos clínicos controlados necesarios, podrían ser una opción clara para la prevención de cáncer colorrectal.

Palabras clave: cáncer colorrectal, estrógenos, quimioprevención.

Summary

Colorectal cancer affects men and women and its incidence has increased globally in recent decades.

The ways to control the disease include raising awareness of the risk and know the clinical data suggest that their presence and control of risk factors and the valuation of prevention strategies. Within these, the use of estrogen is very important because they were implicated in the genesis of cancer and its potential as a precautionary measure.

Once you have made the necessary controlled clinical trials, could be a clear option for preventing colorectal cancer.

Keywords: colorectal cancer, estrogen, chemoprevention.

Introducción

El impacto de los receptores estrogénicos en el manejo del cáncer de mama es bien conocido. En el transcurso de los últimos 20 años se han reconocido otros receptores hormonales y su impacto en el manejo preventivo y terapéutico en oncología.

Desde 1993 se sabía que las células del epitelio intestinal expresaban receptores estrogénicos susceptibles de regular la transcripción génica.¹ [nivel de evidencia NE = IIa] Para 1999, una vez descubierto el receptor β en 1996, ya se tenían determinados los sitios de expresión dominante de ambos receptores² [NE = Ia]. (Véase Figura 3-1)

El impacto de la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos se fue evaluando en el tiempo. Un metaanálisis de 18 estudios observacionales en posmenopáusicas demostró una reducción de 20% en cáncer de colon y 19% en cáncer de recto con el uso de terapia de reemplazo, lo cual fue sustentado por los reconocidos estudios WHI y HERS.³ [NE = Ib] (Véase Figura 3-2)

Esta reducción de riesgo puede llegar a ser hasta de 30% y se inicia después de tres años de uso de la terapia de reem-

plazo; sin embargo, sólo se mantiene mientras se reciba este manejo.⁴ [NE = Ia]

Se ha encontrado que el receptor β , entre sus múltiples funciones, es un modulador de respuesta inmune,⁵ [NE = IIa] lo que a nivel experimental ha demostrado reversión de la enfermedad inflamatoria intestinal con reducción en los niveles de células inflamatorias y normalización de la estructura de las criptas colónicas⁶ [NE = Ib]. De igual forma, a nivel experimental se demostró que la terapia de reemplazo induce mayor resistencia y acelera la cicatrización de las anastomosis intestinales⁷ [NE = Ib].

Estos hallazgos sustentan la perspectiva de utilizar agonistas de receptores β para la reducción de riesgo en patologías como cáncer de colon, enfermedades autoinmunes, linfomas y neurodegenerativas⁸ [NE = Ia].

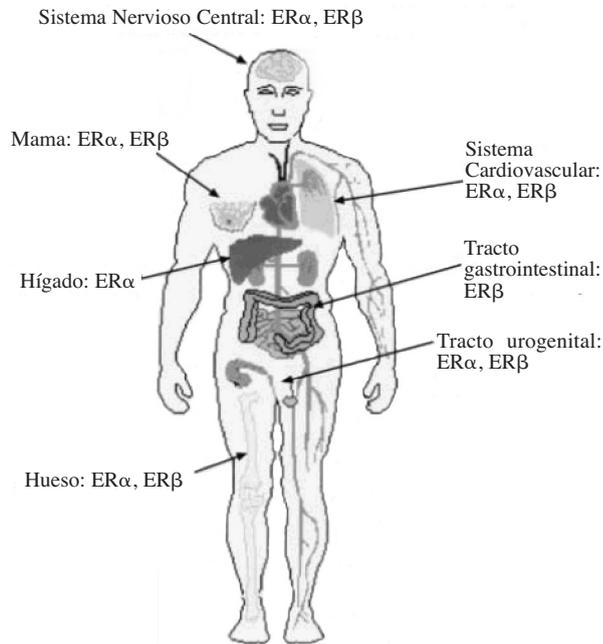
Mecanismos de los factores hormonales

Una vez reconocido que el principal receptor estrogénico en colon y recto es el β , se han realizado múltiples estudios para determinar su impacto potencial en la prevención, diagnóstico temprano, tratamiento y seguimiento de estas neoplasias. Entre los principales hallazgos se encuentran:

El receptor β es funcionalmente parecido al α pero tiene un patrón de expresión y una respuesta de transcripción diferentes ante los moduladores selectivos de receptores

Correspondencia: Dr. Adolfo Fuentes Albuero. Instituto Nacional de Cancerología / Departamento de Gastroenterología. Av. San Fernando 22, Col. Sección XVI, C.P., 14080, México, D.F. México. Teléfono: 56 28 04 45, Fax: 55 73 46 13
E-mail: adolfo_fa@yahoo.com.mx

Figura 3-1. Distribución de receptores hormonales en diferentes tejidos.



estrogénicos. En hombres y mujeres el cáncer de colon demuestra una pérdida selectiva de la expresión de la proteína del receptor β , comparado con sus propios tejidos colónicos sanos, lo cual se da por un mecanismo postranscripcional⁹ [NE = IIa].

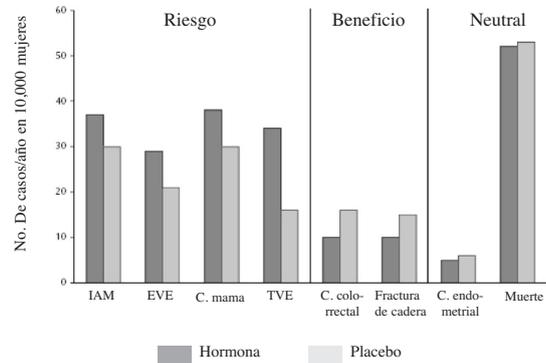
La expresión del receptor estrogénico β es mucho menor en células tumorales que en tejido sano, reducción que progresa en relación directa con la desdiferenciación del tumor¹⁰ [NE = Ia]. Esta relación se ha apreciado también con respecto a etapa de Dukes, en donde hay más pérdida en color izquierdo¹¹ [NE = IIa]. (Véase Figura 3-3)

Un número importante de cánceres colorrectales son positivos para receptor β , al igual que en el colon normal. El receptor α se expresa también en estómago y colon, pero a niveles mínimos. Se asume entonces que el estradiol puede tener efectos tróficos en el tumor al actuar sobre receptor α ; no obstante, puede inhibir el crecimiento si la interacción es con el receptor β , lo que explica la pérdida selectiva de expresión de la proteína del receptor β en tejido tumoral.

Además del mecanismo postranscripcional, también puede estar influenciado por las diferentes expresiones de las isoformas del receptor β , del que existen al menos cinco, ya que algunos estudios reportan que la disminución en los niveles de ER β 1 y ER β 2 se asociaron a tumorigénesis en mujeres¹² [NE = IIa]. Esta expresión de las isoformas puede ayudar a futuro en la determinación de tejidos con cambios moleculares premalignos y su posible respuesta a estrógenos y antiestrógenos¹³ [NE = IIa]. (Véase Figura 3-4)

La mucosa del colon regula la acción de los estrógenos en

Figura 3-2. Efecto de la terapia de reemplazo hormonal en eventos cardiovasculares y no cardiovasculares. (Tomado de: WHI HRT Update-2002, National Heart, Lung and Blood Institute. National Institutes of Health, US Department of Health and Human Services, Bethesda, Md.)



una forma intracrina. Se ha caracterizado la expresión de aromatas (que convierte andrógenos C19 a estrógenos C18) y deshidrogenasa de 17 β -hidroxiesteroides (que convierte estradiol E2 a estrona E1) en tejido normal y neoplásico de colon, predominando en el tumor una reducción en la conversión de E2 a E1, lo que sugiere que esta pérdida de la inactivación de estrógenos se puede contar entre los cambios de tumorigénesis^{14,15} [NE = IIa, Ib].

Las mujeres presentan inestabilidad de microsatélites (MSI, por sus siglas en inglés) en cáncer colorrectal a edad temprana con menor frecuencia que los hombres, en posmenopáusicas este patrón se invierte. El antecedente de embarazo reduce a la mitad el riesgo de presentar tumores con MSI comparado con nulíparas, y a mayor número de meses ovulatorios totales el riesgo de MSI aumenta. La edad de paridad no afecta.

El uso de anticonceptivos orales o terapia de reemplazo reducen el riesgo de MSI, pero este aumenta en las mujeres que suspendieron la terapia de reemplazo. La obesidad y poca actividad física elevan el riesgo para tumores con y sin MSI en hombres, pero sólo para tumores sin MSI en mujeres. Se sugiere que la exposición a estrógenos protege a las mujeres de MSI, incrementándose la inestabilidad con la menopausia, lo que explica la reducción de riesgo con el uso de terapia de reemplazo^{16,17} [NE = III, Ia]. (Véase Figura 3-5)

A nivel experimental se estudió el efecto de la privación de estrógenos en ratones con mutación de APC. Los estrógenos endógenos protegen contra la formación de tumores asociados a APC y este efecto se asocia a incremento en la expresión de receptor β en el tejido blanco¹⁸ [NE = Ib].

Los receptores α y β funcionan en vías opuestas a nivel de las células tumorales colorrectales al unirse a estradiol, el α activando transcripción y el β inhibiéndola e induciendo

Figura 3-3. Expresión relativa de receptores α y β en la progresión tumoral.

Referencias	Tejido	Número	Métodos	ER α SQ Ov	ER β SQ Ov	Comentarios
Campbell-Thompson et al. (2001)	Cáncer normal	26 26	RT-PCR Southern blot	+ ↔ +	+++ ↓ +	Expresiones del RNAm. ER β 1 y ER β 2 disminuidas en cáncer
Foley et al. (2000)	Cáncer normal	11 11	RT-PCR Western blot	+ ↔ +	+++ ↓ +	Expresiones de la proteína ER β disminuida en cáncer no así RNAm ¿Mecanismo postranscripcional?

apoptosis, lo cual se ha confirmado a nivel experimental^{19,20} [NE = Ib, Ib].

En fases tempranas y, al parecer como un mecanismo de protección antitumoral, se incrementan los niveles del gen CYP27B1, receptor de vitamina D y receptor de estrógeno β ²¹ [NE = IIb].

La expresión del gen MDR corresponde con la sensibilidad del cáncer de colon a antitumorales *in vivo*. El tamoxifén puede revertir el MDR a nivel experimental en forma independiente a la expresión de receptores estrogénicos²² [NE = Ib].

Análisis por citometría de flujo demuestran que existe bloqueo de la progresión de fase G1 a S inducida por sobreexpresión de receptor β ²³ [NE = IIb].

El nivel de metilación medio para el gen de rector estrogénico fue de 25.4% en epitelio no neoplásico en pacientes con colitis ulcerativa con neoplasia, siendo de sólo 4% en aquellos sin neoplasia. Lo anterior se manifestó así en todo el colon, excepto el ciego. En pacientes con neoplasia el nivel de metilación fue mayor en el colon distal que en el proximal. El análisis de metilación del gen del receptor estrogénico en epitelio colorrectal no neoplásico tiene el potencial de utilizarse para identificar individuos con colitis ulcerativa de larga evolución con riesgo alto para neoplasia y con esto incrementar la eficacia de la vigilancia²⁴ [NE = Ib].

Otros factores

En mamíferos, las proteínas COX-1 y COX-2 son codificadas por genes separados. La proporción de COX-2 a COX-1 estuvo elevada en la mayoría de los cánceres colorrectales y adenomas humanos, pero no en pólipos hiperplásicos, lo que significa que el incremento en la expresión de COX-2 puede ser un evento temprano en la carcinogénesis del colon²⁵ [NE = IIa].

COX-2 es inducido en células de cáncer colorrectal. La enzima COX-2 parece tener impacto en apoptosis. La importancia del gen estriba en que existen antagonistas disponibles que pueden ser de utilidad en la prevención y regresión de pólipos y cáncer de colon^{26,27} [NE = Ia, Ia].

El gen del receptor activador proliferador de peroxisomas

Figura 3-4. Expresión de receptores α y β , en cáncer, adenomas y colon normal.

Grupo	n	ER α Positivo (%)	n	ER β Positivo (%)
Mucosa de colon normal	10	0 (0%)	10	2 (20%)
CCR	12	3 (25%)	40	23 (57.5%)
Adenoma de colon			10	3 (30%)

(PPAR) ha sido implicado en la carcinogénesis del colon. Es una familia de receptores que funcionan como factores de transcripción para proteínas que controlan el metabolismo de lípidos y el crecimiento celular. Puede estar relacionado con APC y COX-2. Existen fármacos (glitazonas) que pueden inducir la activación de receptores de PPAR, inhibiendo el crecimiento celular y promoviendo la diferenciación celular, lo que puede ser utilizado como preventivo o para inducir involución de lesiones ya presentes^{26,27} (NE = Ia, Ia).

La expresión de EGFR se ha asociado con mal pronóstico en pacientes con cáncer colorrectal en etapa IV y localmente avanzados tratados con radioterapia. Su presencia justifica el uso de terapia blanco molecular²⁸ [NE = III].

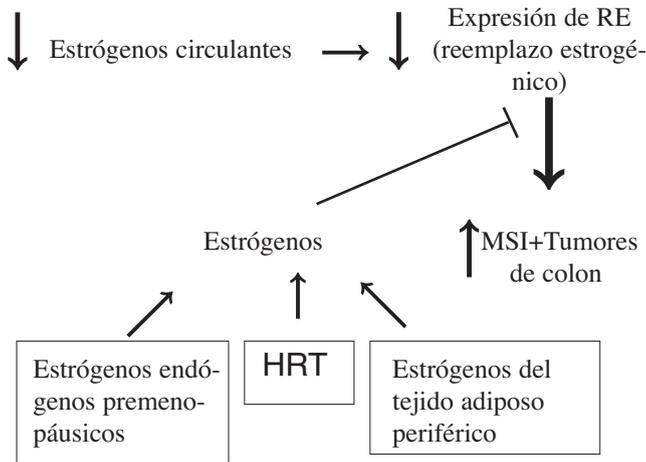
La obesidad (Índice de Masa Corporal > 30 kg/m²) se asocia con dos veces el riesgo para cáncer colorrectal en mujeres premenopáusicas, relación que no se ve en posmenopáusicas²⁹ [NE = III].

Comentarios

Los factores hormonales relacionados con la génesis y prevención del cáncer colorrectal se fundamentan en estudios experimentales de un alto nivel de evidencia, si bien aún no se han realizado los ensayos clínicos controlados necesarios para poder sugerir su uso en forma indiscriminada como terapéutico o profiláctico.

El uso de estrógenos es bien conocido que incrementa en 40% en riesgo para cáncer de mama y 200% los eventos embólicos; sin embargo, parece que a pesar de esto puede ser una opción viable como quimioprevención en mujeres, en quienes estos riesgos sean rebasados por la perspectiva de beneficio, considerando además que el efecto protector se sostiene mientras dure el tratamiento, ya que una vez se suspende el riesgo de cáncer colorrectal vuelve a ser el original. La dieta y el uso de AINE cuentan con el respaldo de ensayos clínicos controlados, y por tanto, son las opciones aceptadas de quimioprevención; sin embargo, se deben tener en mente estos hallazgos, ya que en el corto plazo podemos encontrar beneficio en el uso de estrógenos en pacientes seleccionadas.

Figura 3-5. Impacto de la terapia de reemplazo hormonal en la presencia de inestabilidad de microsátelites.



Bibliografía

1. Thomas ML, Xu X, Norfleet AM, Watson CS. The presence of functional estrogen receptors in intestinal epithelial cells. *Endocrinology* 1993;132:426-30.
2. Gustafsson JA. Estrogen receptor b – a new dimension in estrogen mechanism of action. *J Endocrinol* 1999;163:379-83.
3. U.S. Preventive Services Task Force. Postmenopausal hormone replacement therapy for primary prevention of chronic conditions: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2002;137:834-9.
4. Humphries KH, Gill S. Risks and benefits of hormone replacement therapy: the evidence speaks. *CMAJ* 2003;168(8):1001-10.
5. Harris HA, Albert LM, Leathurby Y, Malamas MS, Mewshaw RE, Miller CP. Evaluation of an estrogen receptor-b agonist in animal models of human disease. *Endocrinology* 2003;144:4241-9.
6. Harnish DC, Albert LM, Leathurby Y, Eckert AM, Ciarletta A, Kasaian M. Beneficial effects of estrogen treatment in the HLA-B27 transgenic rat model of inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286:G118-G125.
7. Pessole Biondo-Simões ML, Zimmermann E, Sato Daher T, Soldatelli Borsato K, de Noronha L. Efeitos da terapia de reposição hormonal na cicatrização de anastomoses de cólon. *Acta Cirúrgica Brasileira* 2005;20:237-42.
8. Koehler KF, Helguero LA, Haldosen LA, Warner M, Gustafsson JA. Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor b. *Endocrine Rev* 2005;26:465-78.
9. Foley EF, Jazaeri AA, Shupnik MA, Jazaeri O, Rice LW. Selective loss of estrogen receptor b in malignant human colon. *Cancer Res* 2000;60:245-8.
10. Bardin A, Boule N, Lazennec G, Vignon F, Pujol P. Loss of ERb expression as a common step in estrogen-dependent tumor progression. *Endocrine-Related Cancer* 2004;11:537-51.
11. Jassam N, Bell SM, Speirs V, Quirke P. Loss of expression of oestrogen receptor β in colon cancer and its association with Dukes' staging. *Oncology Reports* 2005;14:17-21.
12. Campbell-Thompson M, Lynch IJ, Bhardwaj B. Expression of estrogen receptor (ER) subtypes and ERb isoforms in colon cancer. *Cancer Res* 2001;61:632-40.
13. Xie LQ, Yu JP, Luo HS. Expression of estrogen receptor b in human colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2004;10:214-7.
14. English MA, Kane KF, Cruickshank N, Langman MJS, Stewart PM, Hewison M. Loss of estrogen inactivation in colonic cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2080-85.
15. Guo JY, Li X, Browning JD, Rottinghaus GE, Lubahn DB, Constantinou A. Dietary soy isoflavones and estrone protect ovariectomized ERaKO and wild-type mice from carcinogen-induced colon cancer. *J Nutr* 2004;134:179-82.
16. Slattery ML, Potter JD, Curtin K, Edwards S, Ma KN, Anderson K. Estrogens reduce and withdrawal of estrogens increase risk of microsatellite instability-positive colon cancer. *Cancer Res* 2001;61:126-30.
17. Di Leo A, Messa C, Cavallini A, Linsalata M. Estrogens and colorectal cancer. *Current Drug Targets - Immune, Endocrine & Metabolic Disorders* 2001;1:1-12.
18. Weyant MJ, Carothers AM, Mahmoud NN, Bradlow HL, Remotti H, Bilinski RT. Reciprocal expression of ERa and ERb is associated with estrogen-mediated modulation of intestinal tumorigenesis. *Cancer Res* 2001;61:2547-51.
19. Qiu Y, Waters CE, Lewis AE, Langman MJS, Eggo MC. Oestrogen-induced apoptosis in colonocytes expressing oestrogen receptor b. *J Endocrinol* 2002;174:369-377.
20. Wada-Hiraike O, Warner M, Gustafsson JA. New developments in oestrogen signalling in colonic epithelium. *Biochem Soc Transact* 2006;34:1114-6.
21. Cross HS, Kallay E, Lechner D, Gerdenitsch W, Adlercreutz H, Armbrecht HJ. Phytoestrogens and vitamin d metabolism: a new concept for the prevention and therapy of colorectal, prostate, and mammary carcinomas. *J Nutr* 2004;134:1207S-1212S.
22. Shen LZ, Hua YB, Yu XM, Xu Q, Chen T, Wang JH. Tamoxifen can reverse multidrug resistance of colorectal carcinoma in vivo. *World J Gastroenterol* 2005;11:1060-4.
23. Martineti V, Picariello L, Tognarini I, Carbonell Sala S, Gozzini A, Azzari C. ERb is a potent inhibitor of cell proliferation in the HCT8 human colon cancer cell line through regulation of cell cycle components. *Endocrine-Related Cancer* 2005;12:455-69.
24. Tominaga K, Fujii S, Mukawa K, Fujita M, Ichikawa K, Tomita S. Prediction of colorectal neoplasia by quantitative methylation analysis of estrogen receptor gene in nonneoplastic epithelium from patients with ulcerative colitis. *Clin Cancer Res* 2005;11:8880-5.
25. Maekawa M, Sugano K, Sano H, Miyazaki S, Ushiyama M, Fujita S. Increased expression of cyclooxygenase-2 to -1 in human colorectal cancers and adenomas, but not in hyperplastic polyps. *Jap J Clin Oncol* 1998;42:1-6.
26. Calvert PM, Frucht H. The genetics of colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2002;137:603-612.
27. Calvert PM, Frucht H. Molecular genetics of colorectal cancer. *UpToDate (www.utdol.com/)* November 29, 2004.
28. Spano JP, Lagorce C, Atlan D, Milano G, Domont J, Benamouzig R. Impact of EGFR expression on colorectal cancer patient prognosis and survival. *Ann Oncol* 2005;16:102-8.
29. Terry PD, Miller AB, Rohan TE. Obesity and colorectal cancer risk in women. *Gut* 2002;51:191-4.

Quimioprotección en cáncer de colon

Chemoprevention in colon cancer

Juan Alejandro Silva

* Hospital de Oncología CMN, Siglo XXI, IMSS

Resumen

En el tercer milenio, la prevención de las enfermedades será la estrategia de mayor impacto en la salud. El cáncer de colon es una de las neoplasias modelo para explorar el efecto de la quimioprevención en tumores.

Los objetivos principales se cumplen mediante la utilización oportuna de la quimioprevención tanto primaria como secundaria, asimismo, con la modificación de hábitos alimentarios, principalmente buscando el consumo de micronutrientes en la dieta y el uso de antiinflamatorios no esteroideos como protectores.

Palabras clave: quimioprevención, hábitos alimentarios, AINE, prevención.

Summary

In the third millennium, disease prevention strategy will be the biggest impact on health. Colon cancer is one of the malignancies model to explore the effect of chemoprevention in tumors.

The main objectives are met through the timely use of both primary and secondary chemoprevention, also with changing dietary habits, mainly looking for the consumption of micronutrients in the diet and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as protectors.

Keywords: chemoprevention, eating habits, NSAID, prevention.

Introducción

Quimioprevención primaria

La quimioprevención de las neoplasias colorrectales suele considerarse como primaria y secundaria. En la prevención primaria existe una amplia variedad de estrategias que tienen como objeto disminuir la posibilidad de desarrollar la neoplasia por debajo del riesgo promedio. Por ejemplo, en los Estados Unidos, uno de cada 20 habitantes desarrollará cáncer de colon a lo largo de su vida y se ha observado que con algunos cambios dietéticos se puede disminuir esta cifra.

Dieta y micronutrientes

Datos epidemiológicos sugieren fuertemente que las dietas ricas o suplementadas con carotenoides, otros antioxidantes, calcio, vitamina D, folatos o multivitamínicos pueden reducir el riesgo de cáncer colorrectal. Basados en estudios epidemiológicos, clínicos y en animales de laboratorio, hay un consenso general que una dieta rica en frutas y vegetales, además de suplementos de cereales y una limitada ingesta de carne, en particular carne roja, puede disminuir el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (CCR).

En la actualidad, se están realizando estudios en pacientes con riesgo alto de desarrollar CCR como aquellos con adenomas colorrectales para establecer el valor de los micronutrientes en la prevención de esta neoplasia.

Antiinflamatorios no esteroideos

Desde hace 20 años ha habido información epidemiológica y preclínica que sugiere que el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) retardan o previenen la formación de pólipos adenomatosos. Estos fármacos incluyen al piroxicam, sulindac y aspirina. Al parecer el mecanismo de acción implica a la prostaglandina E2 (PGE2), un importante modulador de la proliferación celular y de la transformación maligna. La PGE2 se forma por la acción catalítica de las ciclooxigenasas, las cuales facilitan la conversión de ácido araquidónico en prostanoides. Existen sobre todo dos isoformas de la ciclooxigenasa. La ciclooxigenasa 1 (COX1), que se expresa en múltiples tejidos y se encuentra relacionada con la reparación tisular y la homeostasis. Por otra parte, se encuentra la ciclooxigenasa 2 (COX2), enzima relacionada con la reacción inflamatoria y con la promoción tumoral. La aspirina inhibe en gran medida ambas enzimas y lo hace de una manera dosis dependiente. Los efectos positivos de la aspirina son derivados de estudios epidemiológicos y clínicos, los cuales muestran que la aspirina puede proteger contra el desarrollo de adenomas y reduce el riesgo de CCR.

Con el desarrollo de inhibidores selectivos de COX2 ha habido mucho interés en explorar estos agentes en la prevención del CCR. En estudios en animales los inhibidores de COX2 han sido capaces de reducir el número de cánceres inducidos en animales, en particular el celecoxib.

En un estudio reciente realizado en pacientes con poliposis adenomatosa familiar, celecoxib, (400 mg/día VO dos veces al día) por seis meses, redujo de manera significativa el número de adenomas, en comparación con el placebo o dosis menores del medicamento, realizándose estudios endoscópicos de control, polipectomías y cirugía en casos necesarios.

Aunque la información previamente descrita muestra la efectividad de la aspirina y de los AINE en la prevención del CCR, aún no se puede recomendar para su uso indiscriminado en la población normal o en pacientes con alto riesgo de desarrollar CCR. Desafortunadamente, datos recientes sugieren que los inhibidores de COX2, incrementan el riesgo de infarto al miocardio y hepatotoxicidad.

Mientras que la seguridad y eficacia de los inhibidores de COX2 se define, hay varios datos epidemiológicos que sugieren que la ingesta de aspirina puede disminuir la posibilidad de reducir la aparición del CCR. En el estudio denominado Nurse's Health Study, el riesgo de CCR disminuyó de manera sustancial en las mujeres que tomaban regularmente aspirina por al menos 20 años. Es poco probable que se realice un estudio prospectivo aleatorizado utilizando placebo vs. aspirina para observar el riesgo de desarrollar CCR, sin embargo, dado que muchos pacientes toman aspirina como cardioprotector, es posible observar en el futuro una disminución de la frecuencia de esta neoplasia en dicha población.

Quimioprevención secundaria

La quimioprevención secundaria se refiere a impedir o disminuir la posibilidad de que aquellos pacientes con factores de riesgo alto para el desarrollo de CCR lo presenten. Esta población implica sobre todo a pacientes con pólipos adenomatosos y aquéllos con poliposis adenomatosa familiar, aunque sabemos que existen otras condiciones como la

enfermedad de Crohn, síndromes familiares como el síndrome de Gardner y el síndrome de Lynch, son padecimientos que aumentan la posibilidad de desarrollar un CCR.

Debido a que un número importante de estos pacientes desarrollará CCR, muchos médicos han decidido utilizar celecoxib en ellos como quimiopreventivo, haciendo previamente una cuidadosa valoración de riesgo cardiaco y una supervisión estricta durante el uso del fármaco. Esta conducta se ha implementado en pacientes en los que la resección quirúrgica no es una solución al problema.

Asimismo, y de manera cada vez más frecuente, varios grupos de especialistas han iniciado la utilización de aspirina como quimioprevención secundaria, ya que ha mostrado reducir de manera significativa el desarrollo de CCR en pacientes de alto riesgo. Las dosis utilizadas han oscilado entre los 600 mg/día y los 81 mg/día.

Con la información actual se aconseja que en pacientes con alto riesgo de desarrollar CCR o recurrencia del mismo, sin contraindicación para el uso de aspirina, este fármaco se puede utilizar (al menos 81 mg/día) como quimioprevención secundaria.

Bibliografía

1. Giardiello FM, Hamilton SR, Cruz AJ, Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993;398:1313-16.
2. Williams CS, Mann M, Dubois RN. The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. *Oncogene* 1999;18:7908-16.
3. Turini ME, Dubois R. Primary prevention: phytoprevention and chemoprevention of colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002;16:811-40.
4. Reddy BS. Studies with the azoxymethane-rat preclinical model for assessing colon tumor development and chemoprevention. *Environ Mol Mutagen* 2004;44:26-35.
5. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000;342:1946-52.
6. Topol EJ. Failing the public health - rofecoxib, merck, and the FDA. *N Engl J Med* 2004;351:1707-9.
7. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352:1071-80.
8. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DF. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995;33:609-14.
9. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ. Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med* 1994;121:241-6.
10. Sandler RS, Halabi S, Baron JA. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:883-90.
11. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003;348:891-9.

Carcinoma de colon y recto.

Diagnóstico histológico y estadificación

Colorectal carcinoma.

Histologic diagnosis and stratification

Roberto Herrera Goepfert

* *Instituto Nacional de Cancerología*

Resumen

La frecuencia del carcinoma colorrectal ha aumentado tanto en México como en el resto del mundo debido, en gran parte, al estilo de vida de las personas. Las lesiones precursoras del carcinoma colorrectal son las criptas aberrantes y los adenomas; los adenomas avanzados tienen más probabilidades de presentar progresión neoplásica. De acuerdo con Morson, el 100% de los carcinomas se originan en adenomas; sin embargo, la experiencia japonesa sostiene que la mayoría de los carcinomas colorrectales se originan de novo. Éstos se pueden clasificar por la presentación macroscópica, tipo histológico, nivel de invasión, patrón de herencia, así como por el mecanismo de carcinogénesis involucrado. El tratamiento y pronóstico dependen, en gran medida, del diagnóstico integral y la estadificación precisa. El 85% de los pacientes que tiene una neoplasia limitada en la pared intestinal está vivo a cinco años, mientras que en presencia de metástasis ganglionares, la cifra se reduce a menos de 50%. Los carcinomas poco diferenciados, indiferenciados y mucinosos son biológicamente más agresivos que los bien y moderadamente diferenciados. Los carcinomas asociados con inestabilidad intragénica o microsatelital, sean o no hereditarios, son menos agresivos, de igual manera que los carcinomas medulares. Los carcinomas proximales asociados con inestabilidad microsatelital tienen mejor pronóstico que los carcinomas distales, asociados con mayor frecuencia a mutaciones en los genes K-ras y TP53. **Palabras clave:** carcinoma colorrectal, adenoma avanzado, criptas aberrantes, inestabilidad genética.

Summary

The frequency of colorectal carcinoma has increased in both Mexico and the rest of the world due in large part the lifestyle of people. The lesions are precursors of colorectal carcinoma and aberrant crypt adenomas; advanced adenomas are more likely to submit neoplastic progression. According to Morson, 100% of carcinomas originate in adenomas, but the Japanese experience argues that the majority of colorectal carcinomas are de novo.

These can be classified by the presentation macroscopic, histological type, level of invasion, pattern of inheritance, as well as the mechanism of carcinogenesis involved. Treatment and prognosis depend largely on the comprehensive diagnosis and staging accurate. 85% of patients had a tumor limited in the intestinal wall is alive five years, while in the presence of lymph node metastases, the figure drops to less than 50%. The little differentiated carcinoma, and undifferentiated mucin are biologically more aggressive than the well and moderately differentiated.

The carcinomas associated with instability intragenic or microsatellital, whether or not hereditary, are less aggressive, just as carcinomas core. The proximal carcinomas associated with instability microsatellital have better prognosis that the distal carcinomas, more often associated with mutations in the genes K-ras and TP53.

Keywords: colorectal carcinoma, advanced adenoma, aberrant crypts, instability genetics.

Introducción

En la actualidad, el carcinoma colorrectal es el cáncer del tubo digestivo más prevalente en hombres y mujeres en todo el mundo, además es el más incidente en mujeres.

La tasa de mortalidad en México es menor de 5 x 100 000 habitantes, tanto en hombres como en mujeres.³

Condiciones predisponentes del carcinoma colorrectal

La enfermedad inflamatoria intestinal predispone el desarrollo del carcinoma colorrectal. En el caso de la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI), el aumento de la incidencia es hasta 20 veces más que en la población general,

Correspondencia: Dr. Roberto Herrera Goepfert. Instituto Nacional de Cancerología. Departamento de Patología. Avenida San Fernando no. 22, Col. Sección XVI, Delegación Tlalpan. México, D.F., 14080. Teléfono: 01(55)5628-0466. Fax: 01(55)5573-4662. Correo electrónico: rhgoepfert@yahoo.com.mx

Figura 6-1. Foco de criptas aberrantes con cambios de neoplasia intraepitelial de grado bajo en comparación al resto de las criptas colónicas. Las criptas aberrantes presentan pérdida de la relación núcleo-citoplasma e hiper cromasia nuclear. En las criptas aberrantes hay ausencia de células caliciformes. (Hematoxilina y eosina, 20X).

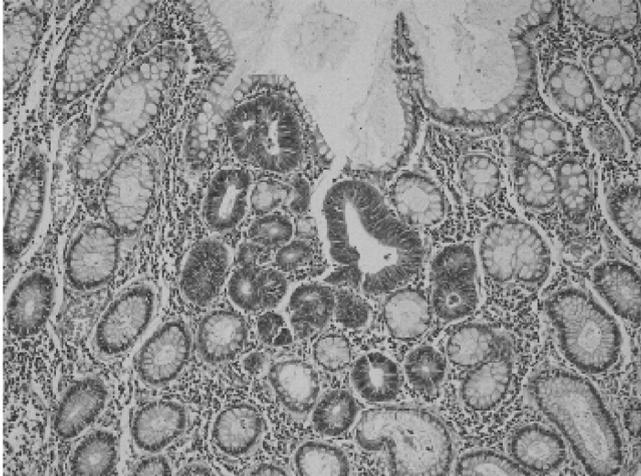
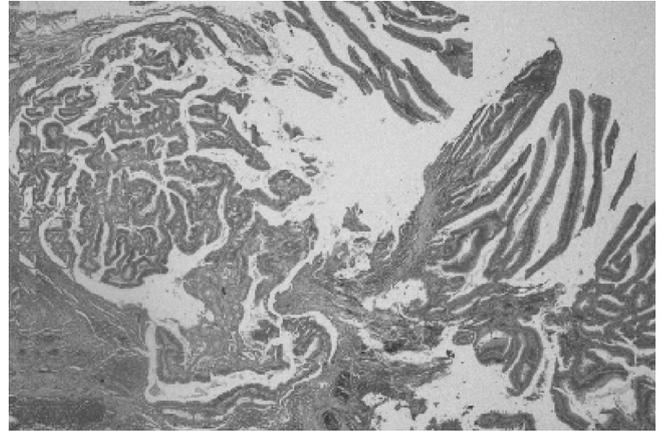
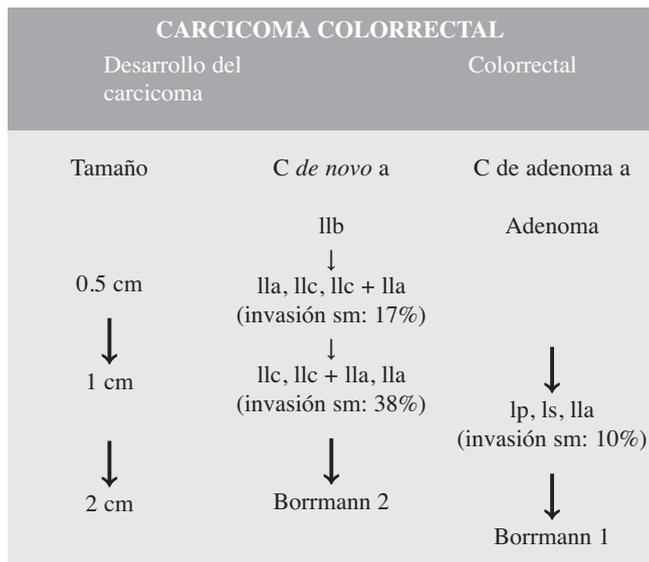


Figura 6-2. Adenoma tubular avanzado. La fotomicrografía muestra componente vellosito (derecha y parte superior) y componente de neoplasia intraepitelial de grado alto (izquierda) (Hematoxilina y eosina (10X)).



Cuadro 6-1. Desarrollo del carcinoma colorrectal.

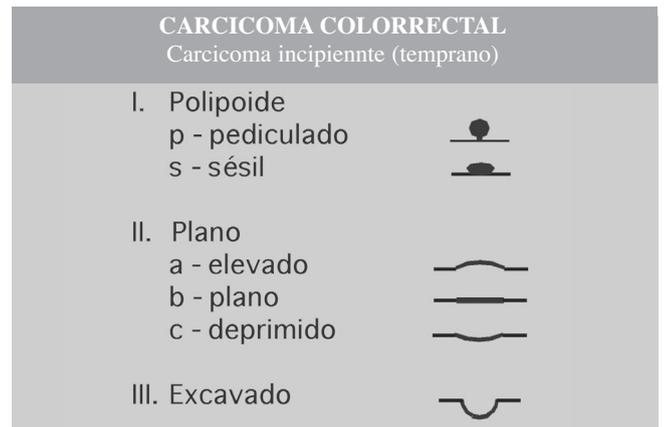


mientras que en la enfermedad de Crohn, el riesgo es tres veces mayor que en los individuos normales. Entre otros factores de riesgo se han descrito la radioterapia pélvica, el alcohol y algunas infecciones parasitarias, como la Schistosomiasis.⁴

Lesiones precursoras del carcinoma colorrectal

Los focos de criptas aberrantes, adenomas y pólipos observados en algunos síndromes de poliposis hereditarias, son

Cuadro 6-2. Clasificación del carcinoma colorrectal incipiente o temprano.



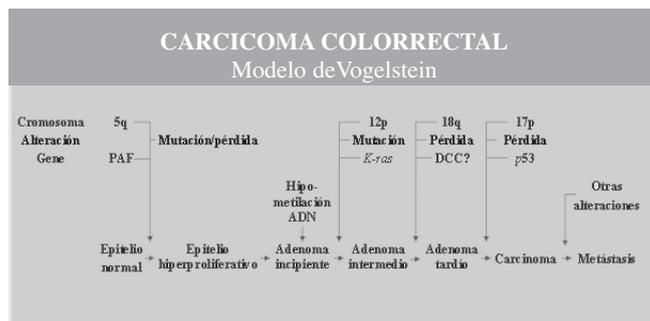
lesiones precursoras del carcinoma invasor colorrectal. Los focos de criptas aberrantes corresponden a criptas aisladas o grupos pequeños de criptas que tienen aberturas anormales hacia la luz intestinal y que se caracterizan por alteraciones, tanto en la forma y el tamaño de la cripta (arquitectura) como en la morfología nuclear de las células que constituyen el epitelio de revestimiento de las criptas (atipia celular). Las criptas aberrantes son por lo menos dos veces más grandes que las normales circundantes, el espesor del revestimiento epitelial es mayor y la apertura luminal es elíptica y no circular, como en las normales. Las criptas aberrantes pueden mostrar cambios hiperplásicos, neoplásicos intraglandulares (displásicos); o bien, mixtos. (Véase Figura 6-1)

De la misma forma que el carcinoma colorrectal, los focos de criptas aberrantes y los adenomas se presentan de manera

Figura 6-3. Carcinoma de tipo exofítico/fungante. El volumen mayor de la neoplasia se encuentra localizado hacia la luz del tercio distal del recto.



Cuadro 6-3. Modelo de carcinogénesis colorrectal (Vogelstein).



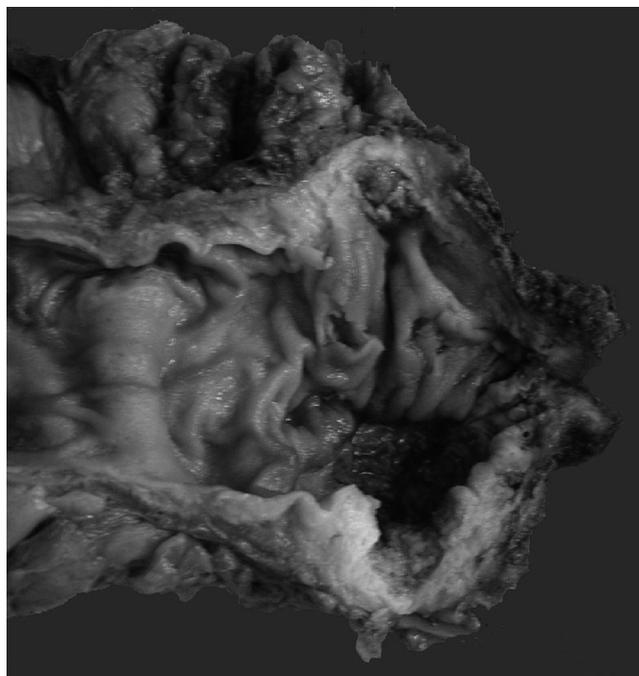
esporádica o asociados con síndromes de poliposis familiares.⁵ Los adenomas pueden ser polipoides o planos y, por definición, son neoplasias intraepiteliales (NIE); los adenomas tubulares y serrados corresponden a neoplasias intraepiteliales de grado bajo, mientras que los adenomas vellosos a neoplasias intraepiteliales de grado alto (incluye carcinoma *in situ*).⁶

En la actualidad, se reconoce y acepta el concepto de adenoma avanzado (algunos autores han adoptado el término de adenoma potencialmente maligno) como una entidad que tiene más probabilidades de progresar hacia carcinoma invasor (20%) y de estar acompañados de adenomas tubulares sincrónicos (26%) y/o metacrónicos (38%). El término de adenoma avanzado debe ser utilizado cuando haya adenomas tubulares mayores de 1 cm; con componente vellososo en cualquier proporción y con focos de carcinoma *in situ* o invasor intramucoso.⁷ (Véase Figura 6-2)

En México, Lascurain-Morhan⁸ informó prevalencias de 14.69 y 4.99% para adenomas colorrectales y adenomas tubulares avanzados de manera respectiva, en 701 colonoscopias.

El concepto occidental del origen del carcinoma colorrectal, (Morson, 1972), asume que casi el 100% de los carcino-

Figura 6-4. Carcinoma endofítico/ulcerado. El recto muestra una lesión ulcerada, excavada, con bordes irregulares y mal delimitados. No hay crecimiento tumoral hacia la luz intestinal.



Cuadro 6-4. Comparación entre las clasificaciones de Gunderson-Sosin, pTNM y etapa clínica del carcinoma colorrectal.

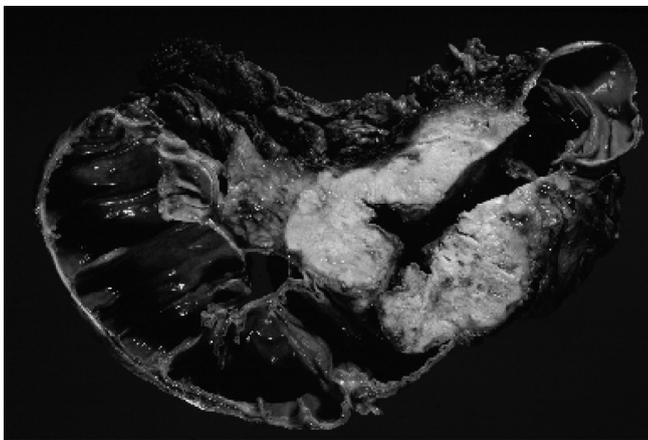
CARCINOMA COLORRECTAL
Etapas Gunderson-Sosin/pTNM/clínica

Gunderson -Sosin	pT	pN	pM	Etapa clínica
No	is	0	0	0
A	1	0	0	I
B1	2	0	0	
B2	3	0	0	IIA
B3	4	0	0	IIB
C1	1, 2	1	0	IIIA
C2, C3	3, 4	1	0	IIIB
C1, C2, C3	Cualq	2	0	IIIC
D	Cualq	Cualq	1	IV

is: in situ

mas se origina en un adenoma; sin embargo, la visión japonesa es opuesta y considera que tan sólo de 20 al 30% de éstos tiene su origen en el adenoma. Los argumentos a favor de esta última posición señalan que los adenomas permanecen prácticamente sin cambios en el transcurso de los años, (Nishizawa / Ishikawa).⁹ En el Cuadro 6-1 se comparan las etapas morfológicas en el desarrollo del carcinoma colorrectal a partir de un adenoma y *de novo*.¹⁰

Figura 6-5. Carcinoma anular. Nótese cómo el tejido neoplásico sustituye y engruesa la pared colónica en forma de anillo. Esta forma macroscópica es la que con mayor frecuencia tiene la imagen radiológica en “reloj de arena”.



Clasificación de las neoplasias colorrectales

Alrededor de 75% de los casos nuevos de carcinoma colorrectal se presentan en forma esporádica; en el 15 al 20% de los casos hay antecedentes familiares de carcinoma colorrectal; el 5% corresponde a carcinoma colorrectal hereditario no asociado con poliposis; el 1% de los casos está asociado con poliposis adenomatosa familiar; y otro 1%, se relaciona con enfermedad inflamatoria intestinal. El carcinoma colorrectal se presenta, en orden de frecuencia, en la región rectosigmoidea (55%), ciego (13%), colon transverso (11%), colon ascendente (9%) y colon descendente (6%).¹¹

Las neoplasias colorrectales se pueden clasificar de acuerdo con el aspecto macroscópico, el tipo histológico, el nivel de invasión, el patrón de herencia, así como por el mecanismo de carcinogénesis involucrado. La inclusión de cada una de estas características en la clasificación integral del carcinoma colorrectal, permite obtener una estadificación dinámica individualizada que estima, con mayor precisión, el pronóstico de los pacientes portadores de cáncer colorrectal.

Aspecto macroscópico. Desde el punto de vista macroscópico, los carcinomas avanzados pueden ser: 1) exofítico/fungante (Véase Figura 6-3), con el crecimiento más voluminoso de la neoplasia hacia el lumen intestinal; 2) endofítico/ulcerado (Véase Figura 6-4), con crecimiento de la neoplasia en el espesor de la pared intestinal; 3) infiltrante difuso (linitis plástica), con crecimiento endofítico poco aparente; y 4) anular (Véase Figura 6-5), con afección de toda la circunferencia de la pared intestinal y constricción del lumen intestinal. Los carcinomas exofíticos suelen estar mejor diferenciados que los carcinomas infiltrantes.

Tipo histológico. La clasificación histológica más aceptada internacionalmente es la propuesta por la Organización Mundial de la Salud.¹²

Neoplasias epiteliales

- Adenomas:
 - Tubular
 - Velloso
 - Túbulo-velloso
 - Serrado
- Neoplasia intraepitelial asociada con enfermedades crónicas:
 - Neoplasia intraepitelial de grado bajo
 - Neoplasia intraepitelial de grado alto
- Carcinomas:
 - Adenocarcinoma usual
 - Adenocarcinoma mucinoso
 - Carcinoma de células en anillo de sello
 - Carcinoma de células pequeñas
 - Carcinoma epidermoide
 - Carcinoma adenoescamoso
 - Carcinoma medular
 - Carcinoma indiferenciado
- Carcinoide (neoplasia neuroendocrina bien diferenciada):
 - Células EC, neoplasia productora de serotonina
 - Células L, neoplasia productora de péptido semejante a glucagon y PP/PYY
 - Otros
- Adenocarcinoma-carcinoide mixto
- Otros

Neoplasias no epiteliales

- Lipoma
- Leiomioma
- Tumor del estroma gastrointestinal
- Leiomiosarcoma
- Angiosarcoma
- Sarcoma de Kaposi
- Melanoma
- Otros
- Linfomas
 - Linfoma MALT (zona marginal)
 - Linfoma de células del manto
 - Linfoma difuso de células grandes B
 - Linfoma de Burkitt
 - Linfoma de Burkitt atípico y linfoma semejante a Burkitt
 - Otros
- Neoplasias secundarias
- Pólipos
 - Hiperplásico (metaplásico)
 - Síndrome de Peutz-Jeghers
 - Juvenil

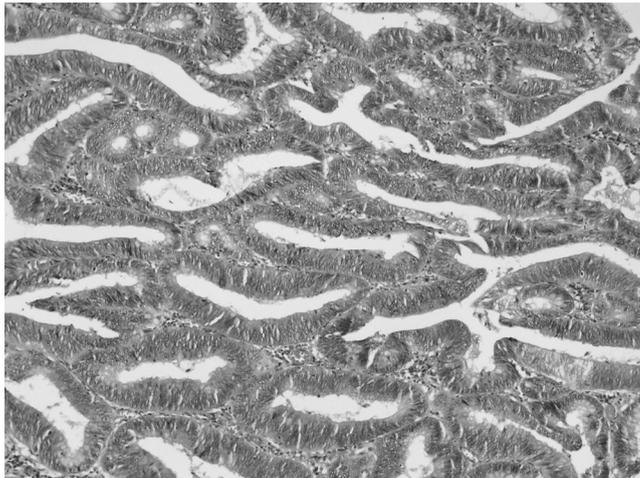
El adenocarcinoma de tipo usual se subclasifica, además, de acuerdo con el porcentaje de estructuras tubulares que contenga la neoplasia; de hecho, más de 95% de la neoplasia se considera bien diferenciada (Véase Figura 6-6); si

Cuadro 6-5. Categorías del nivel de infiltración del carcinoma en la pared colorrectal.

CARCINOMA COLORRECTAL Etapas pTNM	
Categoría pT (Extensión)	Descripción
pTX	No valorable
pT0	Sin evidencia de neoplasia primaria
pTis	Carcinomas <i>in situ</i> e intramucoso
pT1	Invasión de submucosa
pT2	Invasión de muscular propia
pT3*	Invasión de tejido adiposubseroso y pericolónico/perirectal sin peritoneo
pT4	Invasión de serosa y órganos adyacentes

* Hasta 1mm de la serosa

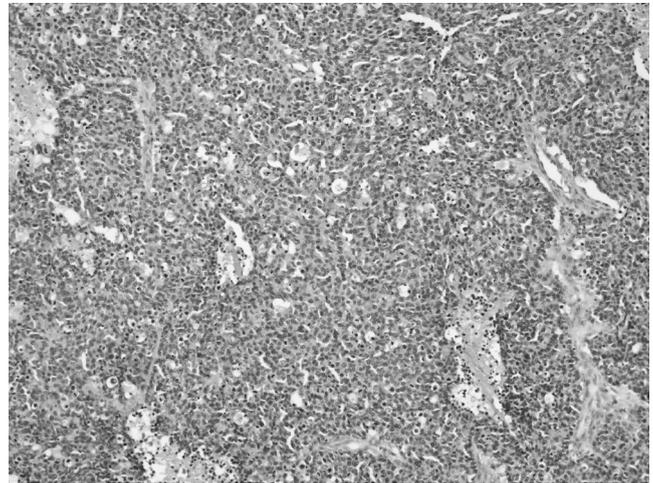
Figura 6-6. Adenocarcinoma bien diferenciado. Las células neoplásicas forman estructuras tubulares irregulares, con escaso estroma entre ellas. (Hematoxilina y eosina 40X).



Cuadro 6-6. Subcategorías de pT3, de acuerdo con la distancia a partir de la capa muscular externa de la pared colorrectal.

CARCINOMA COLORRECTAL Etapas pTNM	
Categoría	Descripción
pT3	
pT3a	Invasión mínimo (> 1mm capa muscular)
pT3b	Invasión leve (-51mm capa muscular)
pT3c	Invasión moderada (>-15mm capa muscular)
pT3d	Invasión extensa (>15mm capa muscular)

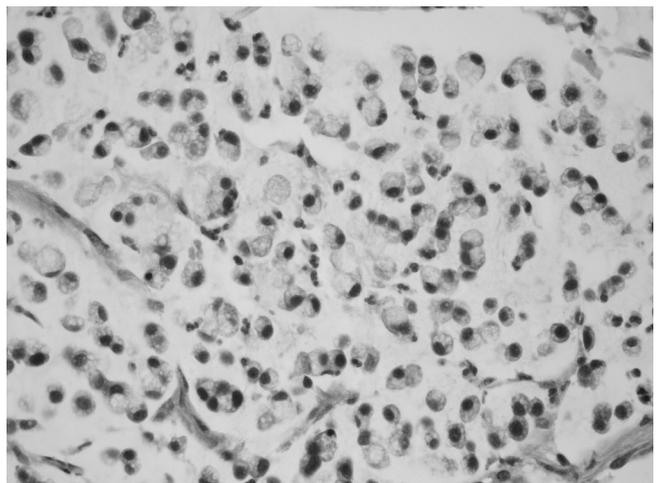
Figura 6-7. Las células neoplásicas se distribuyen de manera sólida con la formación ocasional de estructuras tubulares mal definidas. (Hematoxilina y eosina, 20X).



Cuadro 6-7. Subcategorías de pT4, de acuerdo con la extensión del carcinoma en la serosa y órganos adyacentes.

CARCINOMA COLORRECTAL Etapas pTNM	
Categoría	Descripción
pT4	
pT4a	Invasión directa de órganos y estructuras
pT4b	Perforación del peritoneo visceral

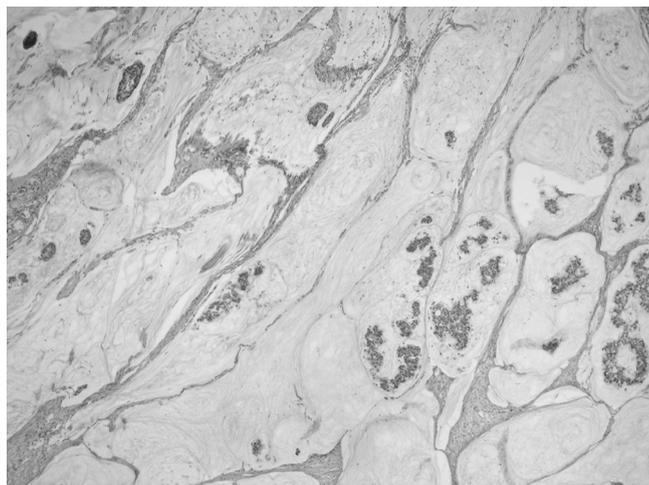
Figura 6-8. Adenocarcinoma mucinoso. Las células neoplásicas presentan vacuación del citoplasma. Hay algunas células en anillo de sello (Hematoxilina y eosina, 40X).



Cuadro 6-8. Categorías del estado ganglionar y número de ganglios linfáticos afectados por metástasis de carcinoma colorrectal.

CARCINOMA COLORRECTAL Etapas pTNM	
Categoría pN (ganglios linfáticos)	Descripción
pNX	No valorable
pN0	Sin metástasis
pN1	De 1 a 3 ganglios metastásicos
pN2	4 o más ganglios mestastásicos

Figura 6-9. Adenocarcinoma mucinoso. Más de 50% de la neoplasia está constituida por moco, entre el que se identifican grupos de células neoplásicas. (Hematoxilina y eosina, 20X).



Cuadro 6-9. Categorías de las metástasis del carcinoma colorrectal.

CARCINOMA COLORRECTAL Etapas pTNM	
Categoría pM (Metástasis)	Descripción
pMX	No valorable
pM0	Sin metástasis a distancia
pM1	Metástasis a distancia*

*La presencia de metástasis en al menos un ganglio linfático extra regional se considera metástasis a distancia (M1)

tiene entre el 50 y el 95% moderadamente diferenciada; entre el 5 y el 50% poco diferenciada (Véase Figura 6-7); y menos de 5%, indiferenciada. Los adenocarcinomas usuales que tienen más de 50% de estructuras tubulares (bien y moderadamente diferenciados) se consideran como carcinomas de grado bajo, y con menos de 50% de estructuras tubulares (poco diferenciado e indiferenciado) como carcinomas de grado alto (Véanse Figuras 6-8, 6-9 y 6-10).

Nivel de invasión. Por el nivel de invasión, los carcinomas colorrectales pueden ser incipientes o tempranos y avanzados. El carcinoma incipiente o temprano se define como aquel que se extiende en la mucosa (m) y submucosa (sm). En términos generales y a diferencia del carcinoma gástrico, el carcinoma colorrectal incipiente se presenta de manera excepcional con metástasis en los ganglios linfáticos regionales. El reconocimiento del carcinoma colorrectal en etapas iniciales permite establecer los parámetros útiles en el abordaje integral de su estudio, relacionados con la histogénesis y los comportamientos biológico y epidemiológico; de esta manera, se facilitan, por un lado la planeación de tratamientos adecuados y, por otro, el diseño de estrategias de prevención.

El carcinoma incipiente puede ser de tres tipos: I) polipoi-de o exofítico; II) plano; y III) excavado (Véase Cuadro 6-2). El tipo II o plano se subdivide a su vez en: IIa) plano elevado; IIb) plano propiamente dicho; y IIc) plano deprimido. Los tipos II y III son los más frecuentes y no es raro encontrar combinaciones entre las que IIa+IIc y IIc+III se cuentan como las más comunes. (Sociedad Japonesa para el Estudio del Carcinoma de Colon y Recto)¹³ La infiltración de la capa submucosa, en el caso del carcinoma incipiente, tiene una connotación adicional: de acuerdo con el nivel de infiltración, el tratamiento completo puede ser suficiente con la mucosectomía endoscópica, en caso de que la neoplasia infiltre los tercios superficial e intermedio de la submucosa, o bien con resección segmentaria, si la neoplasia se extiende hasta el tercio profundo en contigüidad con la capa muscular propia.

El carcinoma colorrectal avanzado corresponde al carcinoma que se extiende más allá de la capa submucosa; es decir, en las capas muscular propia, subserosa, serosa e inclusive, en los órganos adyacentes.

Patrón de herencia. De acuerdo con el patrón de herencia, los carcinomas colorrectales pueden clasificarse en: 1) no hereditario, como los carcinomas esporádicos o asociados con CUCI y enfermedad de Crohn; y 2) hereditarios, tanto los asociados a poliposis adenomatosa familiar (poliposis adenomatosa coli, síndromes de Gardner, Turcot y atenuado) y poliposis hamartomatosas (síndrome de Peutz-Jeghers, poliposis juvenil familiar, enfermedad de Cowden, ganglioneuromatosis intestinal, síndrome de Ruvalcaba-Myrhe-Smith y esclerosis tuberosa), como los no asociados a poliposis (síndromes de Lynch 1 y 2).^{4, 12}

Mecanismo de carcinogénesis. Uno de los modelos genéticos mejor conocidos de carcinogénesis es el modelo de Vogelstein,¹⁴ basado en el origen y desarrollo del carcinoma colorrectal a partir del adenoma (Véase Cuadro 6-3). Los mecanismos de carcinogénesis pueden estar relacionados con diversas alteraciones genéticas y, por tanto, dar lugar a tres grupos de carcinomas: 1) los asociados con inestabilidad cromosómica (mutaciones, pérdidas alélicas y pérdida de la heterocigocidad, amplificaciones cromosómicas y translocaciones), como es el caso de la mayoría de los carcinomas esporádicos y de los carcinomas hereditarios asociados con poliposis; 2) los asociados con inestabilidad intragénica o microsatelital (microsatélites hMSH2 y hMLH1), como en el 15% de los carcinomas esporádicos y en los carcinomas hereditarios no asociados con poliposis; y 3) combinados.

Los carcinomas asociados con inestabilidad microsatelital suelen ser proximales al ángulo esplénico e histológicamente poco diferenciados (mucinosos, medulares) y además tener gran cantidad de linfocitos perineoplásicos. La hipermetilación de las regiones promotoras de varios genes supresores y genes reparadores del ensamble erróneo de los nucleótidos del ácido desoxirribonucleico (ADN) en los microsatélites, es otro mecanismo involucrado en la carcinogénesis colorrectal. (Arnold y col.).¹⁵

Estadificación

La clasificación y estadificación del carcinoma colorrectal permite establecer en forma precisa el pronóstico de los pacientes afectados, además del tratamiento más adecuado; el 85% de los pacientes que tiene neoplasia limitada en la pared intestinal está vivo a cinco años, mientras que en presencia de metástasis ganglionares, la cifra se reduce a menos de 50%. Además de la extensión en profundidad y el estado ganglionar, el tipo histológico, las alteraciones moleculares y los bordes quirúrgicos son factores que tienen una función determinante en la supervivencia de los pacientes.^{16, 17}

La estratificación en etapas o estadios ha tenido varias modificaciones (Dukes 1932, Astler-Coller 1954, Gunderson-Sosin 1978). (Véase Cuadro 6-4) En 1997, la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y el Comité de Cáncer de la Unión Americana (AJCC, por sus siglas en inglés) propusieron la clasificación TNM (T: tumor; N: ganglios linfáticos; M: metástasis, por sus siglas en inglés) que cada día es más utilizada, ya que establece un lenguaje comprensible y reproducible a nivel internacional.¹⁸ En el Cuadro 6-4 se muestra una tabla comparativa de las clasificaciones de Gunderson-Sosin, TNM y la etapa clínica.

La clasificación TNM tiene dos ramas que son complementarias: 1) la clínica, que resulta útil para seleccionar el tratamiento individual más completo; y 2) la patológica, que se aplica después del tratamiento para estimar el pronóstico de los pacientes y seleccionar, en caso necesario, la terapia

adyuvante más adecuada. En el caso de la clasificación clínica, se antepone la letra minúscula c a las siglas TNM (cTNM) y en la patológica, la letra p (pTNM). En los cuadros 5 a 9 se presentan las categorías incluidas en la clasificación pTNM, así como los prefijos utilizados para describir diferentes situaciones que se pueden presentar en casos particulares. (Véase Cuadro 6-10)

Manejo e interpretación de la pieza quirúrgica

En circunstancias ideales, la pieza quirúrgica se debe remitir al laboratorio de Patología una vez que ha sido extraída, para que el patólogo la procese de acuerdo con los criterios previamente establecidos;¹⁹ en la medida de lo posible, es recomendable que el patólogo sea el encargado de abrir y cortar el espécimen quirúrgico y, en los casos que así lo ameriten, sea asesorado por el médico cirujano tratante, para aclarar cualquier duda en relación con posibles variantes del proceso quirúrgico. El espécimen quirúrgico será fijado en formalina al 10%, de preferencia amortiguada con solución de fosfatos, ya que es la mejor manera de preservar en buenas condiciones el tejido, inclusive para estudios moleculares posteriores. La información clínica completa es indispensable y de gran ayuda en el manejo de la pieza quirúrgica, para evitar omisiones e interpretaciones erróneas que pudieran llevar a la estadificación equivocada y, por tanto, al tratamiento y/o seguimiento inadecuados.

El informe patológico final debe contener todas las características macro y microscópicas del carcinoma colorrectal, éstas incluyen el tamaño y la extensión en profundidad de la neoplasia; el grado histológico; y la presencia o no de células neoplásicas en los ganglios linfáticos regionales y extra-regionales, así como en los bordes quirúrgicos. (Véase Anexo 1)

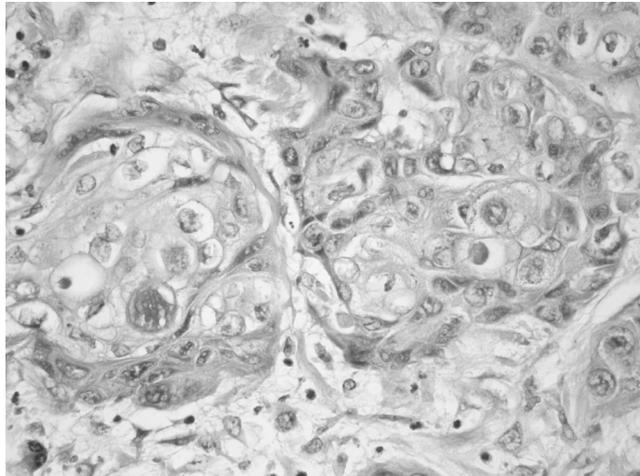
La disección cuidadosa de los ganglios linfáticos regionales tiene gran importancia, ya que de acuerdo con diferentes autores, el pronóstico está relacionado de manera directa con el número de ganglios obtenidos durante la disección patológica, aunque el intervalo es muy variable: desde seis²⁰ hasta 20²¹ ganglios linfáticos. En la actualidad, la UICC y la AJCC recomiendan cuando menos 12 ganglios linfáticos regionales para estadificar en forma satisfactoria el carcinoma colorrectal. Por otro lado, está descrito y reconocido ampliamente, que la quimio/radioterapia neoadyuvante disminuye el número de ganglios linfáticos regionales, en especial en carcinoma de recto.²²

Las cadenas o relevos de ganglios linfáticos pueden dividirse en regiones¹⁸ y en sentido proximal a distal son:

1. Ciego: cecales anteriores y posteriores, ileocólicos y cólicos derechos.
2. Colon ascendente: ileocólicos, cólicos derechos y cólicos medios.
3. Ángulo hepático: cólicos derechos y medios.
4. Colon transversal: cólicos medios.

ANEXO 1**CONSENSO EN CARCINOMA COLORRECTAL
INFORME PATOLÓGICO****I. FICHA DE IDENTIFICACIÓN**Nombre: Edad: (años) Sexo: Femenino Masculino **II. LOCALIZACIÓN**Ciego Colon ascendente Colon transversal Colon descendente Sigmoideas Recto **III. ASPECTO MACROSCÓPICO**Exofítico/fungante Endofítico ulcerado Infiltrante difuso Anular Dimensiones: (cm) **III. TIPO HISTOLÓGICO**Adenocarcinoma bien diferenciado Adenocarcinoma moderadamente diferenciado Adenocarcinoma poco diferenciado Carcinoma indiferenciado Adenocarcinoma mucinoso Carcinoma de células en anillo de sello Carcinoma de células pequeñas Carcinoma adenoescamoso Carcinoma epidermoide Carcinoma medular **IV. NIVEL DE INVASIÓN***In situ* e intramucoso Submucosa Muscular propia Subserosa < 1 mm Subserosa 1 a 5 mm Subserosa > 5 a 15 mm Subserosa > 15 mm Órganos adyacentes Perforación de serosa **V. GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES**No. de ganglios con metástasis No. de ganglios sin metástasis **VI. METÁSTASIS**Órgano(s) Ganglios linfáticos distantes **VII. BORDES QUIRÚGICOS**Distancia proximal cm Distancia distal cm Distancia radial cm **VIII. INFILTRACIÓN VASCULAR Y/O NEURAL**Linfática Sanguínea Perineural Intraneural **VIII. OBSERVACIONES.**

Figura 6-10. Carcinoma adenoescamoso. La mayor parte de la neoplasia está representada por componente de carcinoma epidermoide. Hay pequeñas luces con material PAS positivo en el interior (PAS., 40X).



Cuadro 6-10. Nomenclatura adicional del sistema de estadificación TNM.

CARCINOMA DE COLON Y RECTO Nomenclatura TNM	
• R:	residual poscirugía
• y:	residual posradio y/o quimioterapia
• r:	resurgente
• m:	múltiple (número de neoplasias)
• mi:	micrometástasis
• sl:	ganglio centinela
• L:	invasión vascular linfática (L0; L1)
• V:	invasión vascular sanguínea (V0; V1)

5. Ángulo esplénico: cólicos medios, cólicos izquierdos y mesentéricos inferiores.

6. Colon descendente: cólicos izquierdos, mesentéricos inferiores y sigmoideos.

7. Sigmoides: mesentéricos inferiores, rectosigmoideos superiores y mesentéricos sigmoideos (pericólicos).

8. Recto-sigmoideos: perirectales (mesorectales o paraproctales, sacros laterales, presacros, del promontorio sacro o de Gerota, rectales medios e inferiores o hemorroidales), cólicos izquierdos, mesentéricos sigmoideos, mesentéricos inferiores, rectales superiores y medios.

9. Recto: perirectales (mesorectales o paraproctales, sacros laterales, presacros, del promontorio sacro o de Gerota, rectales medios o hemorroidales y rectales inferiores o hemorroidales), mesentéricos sigmoideos, mesentéricos inferiores.

Finalmente, en los casos de carcinoma rectal, en los que se realice escisión mesorectal total, es necesario pintar la circunferencia externa del recto y sumergirlo en la formalina aun antes de cortar la pieza quirúrgica, para determinar tanto la localización anatómica de la neoplasia como la distancia más cercana al borde quirúrgico;¹⁷ la presencia de células neoplásicas a menos de 2 mm del borde quirúrgico tiene riesgo alto de recurrencias local y a distancia.

Bibliografía

- González-Trujillo JL, Vargas F, Torres-Villalobos G, Milke P, Villalobos-Pérez JJ. Variaciones en un periodo de 24 años del cáncer colorrectal y gástrico en México. Rev Gastroenterol, Mex 2003;68:120-125.
- Villalobos-Pérez JJ, Olivera-Martínez MA, Loeza del Castillo A, Villalobos MML, Torres-Villalobos GM. Estudio de 25 años de cáncer del aparato digestivo en cuatro instituciones de la Ciudad de México. Rev Gastroenterol Mex 2006;71:460-472.
- Malvezzi M, Bosetti C, Chatenoud L, Rodríguez T, Levi F, Negri E, et al. Trends in cancer mortality in Mexico, 1970-1999. Ann Oncol 2004;15:1712-1718.
- Ridell RH, Petras RE, Williams GT, Sobin LH. Epithelial neoplasia of the intestines. En: Rosai J, Sobin LH. Tumors of the Intestines. Atlas of Tumor Pathology, Third series, Fascicle 32. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology 2003;85-240.
- Cheng L, Lai MD. Aberrant crypt foci as microscopic precursors of colorectal cancer. World J Gastroenterol 2003;9:2642-9.
- Schlemper RJ, Ridell RH, Kato J, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. Gut 2000;47:251-255.
- Terry MB, Neugut AI, Bostick RM, Sandler RS, Haile RW, Jacobson JS, et al. Risk factors for advanced colorectal adenoma: a pooled analysis. Cancer Epidemiol, Biomarker & Prev 2002;11:622-629.
- Lascurain-Morhan E. Prevalencia de adenomas y carcinomas de colon. Resultado del examen de rectosigmoideos. Rev Gastroenterol Mex 2001;66:131-136.
- Kudo S. History of the diagnosis of early colorectal cancers. En: Kudo S. Early Colorectal Cancer. Detection of Depressed Types of Colorectal Carcinoma. Tokyo, New York: Igaku-Shoin Ltd., 1996,1-4.
- Kudo S. Natural history of colorectal tumors. En: Kudo S. Early Colorectal Cancer. Detection of Depressed Types of Colorectal Carcinoma. Tokyo, New York: Igaku-Shoin Ltd 1996;69-74.
- Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. Gastroenterology 1997;112:594-642.
- Hamilton SR, Vogelstein B, Kudo S, Riboli E, Nakamura S, Hainaut P, Rubio CA, et al. Carcinoma of the colon and rectum. En: Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology & Genetics. Tumors of the Digestive System. Lyon: IARC Presse. 2000:103-19.
- Kudo S. Endoscopic Diagnosis. En: Kudo S. Early colorectal cancer. Detection of depressed types of colorectal carcinoma. Tokyo, New York: Igaku-Shoin Ltd 1996;17-48.
- Goldberg DM, Diamandis EP. Models of neoplasia and their diagnosis implications: A historical perspective. Clin Chem 1993;39:2360-74.
- Arnold CN, Goel A, Blum HE, Boland CR. Molecular pathogenesis of colorectal cancer. Implications for molecular diagnosis. Cancer 2005;104:2035-2047.
- Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalana PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: A secondary survey of intergroup trial INT-0089. J Clin Oncol 2003;21:2912-9.
- Nagtegaal ID, Marijnen CAM, Kranenburg EK, van de Velde CJH, van Krieken HJM. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma. Not one but two millimeters is the limit. Am J Surg Pathol 2002;26:350-7.
- Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. CA Cancer J Clin 2004;54:295-308.
- Jass JR, O'Brien MJ, Riddell RH, Snover DC, et al. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma. Hum Pathol 2007;38:537-45.
- Caplin S, Cerottini JP, Bosman FT, Constanda MT, Givel JC. For patients with Dukes' B (TNM Stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. Cancer 1998;83:666-72.
- Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, MacDonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: A secondary survey of intergroup trial INT-0089. J Clin Oncol 2003;21:2912-9.
- Sermier A, Gervaz P, Egger JF, Dao M, Allal AS, Bonet M, et al. Lymph node retrieval in abdominoperineal surgical specimen is radiation time-dependent. World J Surg Oncol 2006;4:29.

Tratamiento quirúrgico en colon

Colon surgical treatment

Enrique Ávila Monteverde

* *Clínica del Noroeste*

Resumen

La cirugía es la principal modalidad terapéutica para el cáncer de colon consiste en la resección en bloque del tumor y de los ganglios linfáticos regionales, debe incluir la ligadura alta del vaso principal del segmento y la resección mínima de 12 ganglios linfáticos en la pieza, para considerarse como un procedimiento adecuado, ya que, hoy por hoy, los ganglios siguen siendo el factor pronóstico más importante para la decisión de tratamiento adyuvante.

Palabras clave: cáncer de colon, tratamiento quirúrgico, procedimiento quirúrgico adecuado.

Summary

Surgery is the main therapeutic modality for colon cancer. The total tumor and regional lymph nodes resection, should include high ligation of the vessel's main segment resection and at least 12 lymph nodes in the piece, for seen as an appropriate procedure; lymph remain the most important prognostic factor for the decision of adjuvant treatment.

Keywords: colon cancer, surgical treatment, appropriate surgical procedure.

Introducción

La principal modalidad terapéutica para el cáncer de colon es la cirugía, la cual consiste en la resección en bloque del tumor y su drenaje linfático, con márgenes adecuados tanto longitudinal como circunferencial, con esto se pretende lograr la curación de los casos iniciales en etapas I y II hasta en el 70% de los casos.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que, en etapas mayores, la cirugía adecuada, aunque oncológicamente correcta, no garantiza ni previene una recaída local o a distancia. No obstante, debe realizarse el mayor esfuerzo quirúrgico posible y, en algunos casos, resecciones multiviscerales, siempre y cuando se logre tener resección completa de la lesión.

Al respecto, cabe mencionar algunas consideraciones importantes. Se ha demostrado que la técnica *no touch* por sí sola no representa disminución en recaídas locales o a distancia, por tanto, ya no se utiliza. La ligadura temprana de la arteria correspondiente en su base es necesaria, con lo que disminuye su diseminación venosa en la manipulación. El margen proximal y a distancia aceptado para colon es de 5 cm. Para asegurar una resección completa de los ganglios se debe incluir el mesocolon desde la ligadura de su arteria en la base hasta el segmento a reseccionar, el número aceptable mínimo de ganglios reseccionados para cirugía de colon es de 12.

De igual forma, se deben recordar los cuatro grupos ganglionares: epicólicos (por debajo de la serosa), paracólicos (sobre la arteria marginal), intermedios (siguen la irrigación principal del segmento) y principales (en la base de la arteria principal). Véase Figura 5-1

La cantidad de ganglios por segmento encontradas en promedio en revisiones cadavéricas son:

Cólicos derechos, incluyendo fleo cólicos: 40.1;

Cólicos medios: 22.1;

Cólicos izquierdos: 25.2, y

Sigmoideos: 21.3.

Se ha hecho hincapié en la resección ganglios, ya que es uno de los factores pronósticos con mayor valor en cáncer de colon. Véase Tabla 5-1

Cabe mencionar que los servicios quirúrgicos y de patología deben trabajar en constante comunicación y estar de acuerdo con la forma de disecar los ganglios en las piezas quirúrgicas.

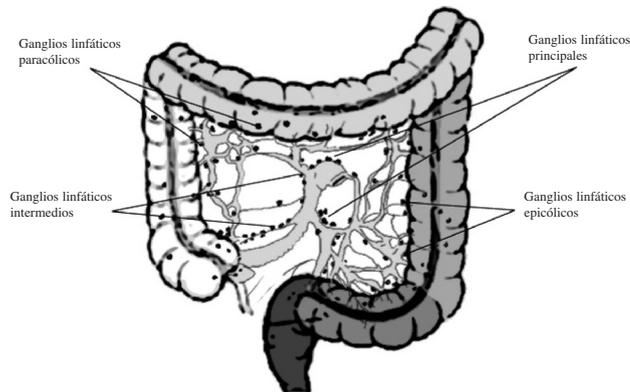
Opciones de cirugía

Los estudios preoperatorios requeridos previos al manejo quirúrgico son: colonoscopia con biopsia y revisión de patología, laboratorio con biometría hemática y química sanguínea completas, incluyendo antígeno carcinoembrionario (ACE), radiografías de tórax AP y lateral, TAC abdominopélvica, PET-scan sólo en caso de considerar metástasis hepáticas reseccionables durante el procedimiento quirúrgico inicial.

Los tipos de manejo quirúrgico van a depender de la ubicación del tumor primario. Véase Figura 5-2

Correspondencia: Dr. Enrique Ávila Monteverde. "Clínica del Noroeste" Luis Donaldo Colosio y Juárez, Col. Centro, C.P. 83000, Hermosillo Sonora. México Tel: (01662) 2120620 (01662) 2121890
Correo electrónico: avilamonteverde@msn.com / aevila@hmo.medared.net.mx

Figura 5-1. Distribución de los ganglios linfáticos colónicos.



1. Hemicolectomía derecha. Incluye la resección de los últimos 8 cm del íleo terminal, colon ascendente, flexura hepática, hasta antes de la arteria cólica media, está indicada para tumores de la región de ciego y colon ascendente. Las complicaciones principales son: lesión ureteral, de duodeno y, en raras ocasiones, lesión de conductos biliares.

2. Hemicolectomía derecha extendida. Incluye lo anterior más resección de cólica media en su base y los 2/3 proximales del colon transverso, en ocasiones se requiere la movilización del ángulo esplénico para disminuir tensión en la anastomosis. Se debe recordar que 90% de los líquidos de la materia fecal son reabsorbidos en colon proximal, la resección amplia del mismo puede producir evacuaciones diarreicas.

3. Colectomía transversa. Se utiliza para lesiones de colon transverso de la región media, es una cirugía poco frecuente ya que los tumores de esta área del colon transverso son los menos frecuentes.

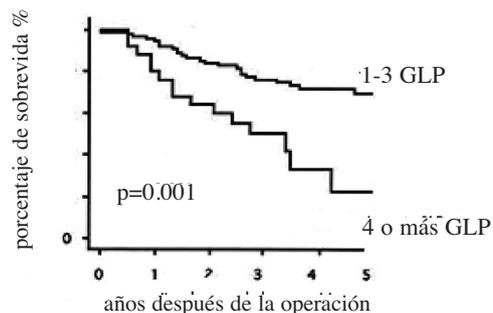
4. Hemicolectomía izquierda. La resección abarca la parte distal del colon transverso, ligadura de la rama derecha de la cólica media y todo el colon descendente hasta sigmoides, asimismo, ligadura de la rama izquierda de la mesentérica inferior. Se realiza sobre todo para lesiones del ángulo esplénico del colon, la morbilidad incluye lesiones a bazo, cola de páncreas y uretero izquierdo.

5. Sigmoidectomía. Incluye la resección de la porción distal del colon descendente y todo sigmoides, con ligadura en su base de los vasos mesentéricos inferiores. Esta cirugía se lleva a cabo para lesiones de la porción distal de colon, la morbilidad abarca la lesiones de uretero izquierdo.

6. Colectomía subtotal. Incluye la resección de todo el colon dejando la región rectal, este tipo de cirugía se realiza para lesiones multicéntricas o para aquellas que coinciden con poliposis, siempre que la región del recto tenga menos de 20 pólipos, en este caso se debe considerar la proctocolectomía con reservorio.

7. Resecciones laparoscópicas. Este tipo de técnicas pretenden realizar las resecciones de lesiones tumorales de

Tabla 5-1. Sobrevida en años según ganglios linfático positivos.



GLP=ganglios linfáticos positivos.

Porcentaje de sobrevida %

Años después positivos

colon, manteniendo los principios oncológicos, pero disminuyendo dolor, días de estancia hospitalaria y un retorno rápido a su actividad normal. Sin embargo, esta técnica es dependiente del entrenamiento del cirujano y los aspectos tecnológicos. Para considerarse un cirujano laparoscópico medio deben realizarse al menos 25 intervenciones colónicas, bajo supervisión. Hasta la fecha no es considerada como método estándar para el manejo del cáncer de colon, aunque hay estudios en evolución que pretenderían comparar los resultados a largo plazo entre la cirugía abierta y laparoscópica.

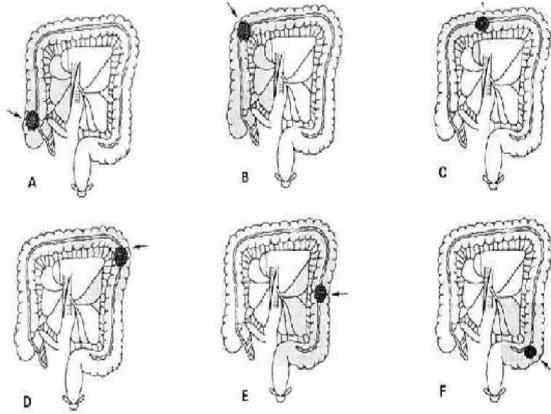
8. Obstrucción de colon. En los procedimientos de intervenciones de urgencia se pretende, cuando es posible la resección del tumor, realizar colostomía con bolsa de Hartman en caso de obstrucción de colon izquierdo con cierre posterior de la misma, al concluir quimioterapia adyuvante, resección en colon derecho y anastomosis primaria. Cuando el tumor no es resecable, se debe realizar colostomía en asa tipo Mickulicz y revalorar nuevo esfuerzo quirúrgico posterior a quimioterapia.

9. Metástasis hepáticas. Se considera que alrededor de 15 al 20% de los cánceres de colon tiene metástasis hepáticas; alrededor de la mitad de las recaídas de esta enfermedad ocurre en el hígado. La resección quirúrgica de dichas lesiones obtiene una sobrevida entre 20 a 45% a 5 años.

10. Ganglio centinela. Hasta el momento, debido a los resultados tan variables en múltiples instituciones con falsos negativos altos, no se permite como manejo habitual, además, hasta ahora no se conoce qué sucede con las micrometástasis; sin embargo, hay que esperar resultados posteriores.

11. Pacientes con cirugías inadecuadas o ganglios insuficientes. En este tipo de casos se deberá valorar la reintervención quirúrgica cuando así lo amerite, o bien reexploración quirúrgica al terminar la quimioterapia.

Figura 5-2. Distribución de las lesiones de colon: A. Hemicolectomía derecha; B. Hemicolectomía derecha extendida; C. Colectomía transversa; D y E. Hemicolectomía izquierda; F. Sigmoidectomía.



Conclusiones

El manejo quirúrgico del cáncer de colon juega un papel importante en las modalidades del tratamiento actual; de hecho, los avances de manejo adyuvante en enfermedad avanzada han aumentado la supervivencia. El cirujano tiene un papel preponderante en el pronóstico final; una resección del tumor con márgenes adecuados y ganglios resecaados en su totalidad, proporcionará un factor pronóstico adecuado para

tomar la decisión de manejo adyuvante en los casos necesarios; un procedimiento quirúrgico inadecuado con márgenes insuficientes, o bien con resección incompleta de ganglios va a producir mayor número de recaídas, ya sea a distancia o locales, sin repuesta adecuada a manejos posteriores.

Bibliografía

1. Veronesi U. Cirugía Oncológica, 1ª edición, Buenos Aires (Argentina): Editorial Médica Panamericana 1991.
2. DeVita DT, Hellman S, Rosenberg SA, (Eds.). Cancer: Principles & Practice of Oncology, 6ª edición. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000-01.
3. Feig BW., Berger DH, Fuhrman GM. The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook, 4ª edición. Lippincott Williams & Wilkins 2006.
4. Skandalakis, JE. Complicaciones anatómicas en cirugía general, 1ª edición. México: McGraw-Hill 1984.
5. Goligher J. Cirugía del ano, recto y colon, 1ª edición. Barcelona: Salvat Editores 1991.
6. Holzheimer, Rene G, Mannick, JA (Eds.). Surgical Treatment. Evidence Based and Problem Oriented. Zuckschwerdt Verlag GmbH, München, Germany 2001.
7. Gelb AB. Prognostic factors in colorectal carcinomas. Surgical Oncology Clinics 1997;6(3):463-94.
8. Paraskeva PA, et al. Cirugía laparoscópica para el cáncer de colon. Clínicas quirúrgicas de Norteamérica 2005;85:149-60.
9. Wexner SD, et al. Laparoscopic colectomy for malignancy: Advantages and limitations. Surgical Oncology Clinics of North America 1994;3(4):645-52.
10. Adam R, Avisar E, et al. Five-Year Survival Following Hepatic Resection After Neoadjuvant Therapy for Nonresectable Colorectal [Liver] Metastases. Annals of Surgical Oncology 2001;8(4):347-53.
11. ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2007;18 Suppl 2:ii25-ii26.
12. Rubbia-Brandt L, et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neoadjuvant chemotherapy followed by liver surgery. Ann Oncol 2007;18(2):299-304.
13. Tang BQ, et al. Laparoscopic colon surgery in community practice. Am J Surg 2007;193(5):575-8.
14. Des Guetz G, et al. Is sentinel lymph node mapping in colorectal cancer a future prognostic factor? A meta-analysis. World J Surg 2007;31(6):1306-14.
15. Borowski DW, Kelly SB, et al. Impact of surgeon volume and specialization on short-term outcomes in colorectal cancer surgery. Br J Surg 2007;94(7):880-889.

Quimioterapia adyuvante en cáncer de colon

Adjuvant chemotherapy in colon cancer.

Germán Calderillo Ruíz

* *Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud.*

Resumen

El tratamiento adyuvante con quimioterapia en pacientes con cáncer de colon III está plenamente aceptado. Se ha documentado un beneficio real con confirmación estadística en reducir los porcentajes de recurrencia y mejoría en la supervivencia global (SV) como en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en el grupo de enfermos que reciben la quimioterapia adyuvante. A inicios de la década de 1990 se estableció la combinación fluorouracil/levamisol como la estándar, para que años después fuera sustituido el levamisol por el ácido folínico con resultados iguales pero menor toxicidad. Recientemente se publicaron los resultados con capecitabina, demostrándose que es igual de activo que la combinación estándar, pero con menor toxicidad, pudiéndose sustituir en pacientes con cáncer de colon etapa III. La suma de oxaliplatino a la combinación fluorouracil/ácido folínico (folfox) mejoró la SLE y SV en 5% a seis años. Basándose en el estudio MOSAIC, desde 2006, se recomienda el uso de la combinación FOLFOX por 12 ciclos (cada 14 días) en pacientes con cáncer de colon etapa III. Otras combinaciones están por demostrar su beneficio como es XELOX (capecitabina-oxaliplatino) y otras que incluyen irinotecan no han demostrado beneficio clínico. El papel de la terapia adyuvante en cáncer de colon etapa II es limitado y permanece aún en controversia, pudiéndose considerar en pacientes con factores de alto riesgo de recurrencia como son los clínicos, histológicos y moleculares. Están pendientes los resultados de un potencial beneficio con la adición de bevacizumab o cetuximab a los regímenes de terapia adyuvante.

Palabras claves: cáncer, colon, fluorouracilo, oxaliplatino

Summary

The adjuvant treatment with chemotherapy in patients with colon cancer III is fully accepted. It has documented a real benefit with statistical confirmation in reducing the rates of recurrence and improvement in overall survival (SV) as a disease-free survival (PFS), in the group of patients who received adjuvant chemotherapy.

At the beginning of 1990 established the combination fluorouracil / levamisole as the standard, so that years later were replaced by levamisole folinic acid with the same results but less toxicity. Recently published results with capecitabine, which is proving equally active standard combo, but with less toxicity, could replace in patients with stage III colon cancer. The amount of the oxaliplatin combination fluorouracil / folinic acid (folfox) improved PFS and SV 5% in six years. Based on the study MOSAIC, since 2006, recommended the use of combination FOLFOX by 12 cycles (every 14 days) in patients with stage III colon cancer. Other combinations are showing their benefit as XELOX (capecitabine-oxaliplatin) and others that include irinotecan have shown no clinical benefit.

The role of adjuvant therapy in stage II colon cancer is limited and is still in dispute, can consider factors in patients with high risk of recurrence such as clinical and molecular histology. They are awaiting the results of a potential benefit with the addition of bevacizumab or cetuximab to schemes adjuvant therapy.

Keywords: cancer, colon, fluorouracil, oxaliplatin

Introducción

El cáncer de colon es una de las principales causas de muerte relacionadas a cáncer en el mundo. Cada año, el cáncer de colon y recto es responsable de cerca de 500,000 muertes en el mundo,¹ siendo la segunda neoplasia por debajo del cán-

cer mama que de tener enfermedad relativamente temprana, los pacientes son potencialmente curados.

Entre el 60 y 70% de los pacientes con cáncer de colon se presentan en enfermedad localizada. De estos la cirugía puede ser curativa, pero del 40 al 50% de ellos recaerán y morirán por enfermedad metastásica.^{1,2}

Consistentemente se ha demostrado que el estado ganglionar, la etapa T, el grado histológico y el número de ganglios linfáticos disecados son factores pronósticos independientes

Correspondencia: Dr. Germán Calderillo Ruíz. Instituto Nacional de Cancerología
Av. San Fernando 22, Col. Sección XVI, C.P. 14080, México, D.F. México. Teléfono
56280400 ext. 247 / 427. E-mail: calderillo06@yahoo.com.mx

para SLE y SV.³⁻⁵ Existen diferencias significativas entre las etapas II y III del cáncer de colon, en porcentajes de recurrencia y supervivencia, donde la mayoría de los estudios han incluido pacientes con ambas etapas, que en análisis de subgrupos se ha determinado la eficacia por etapa.

En ausencia de terapia adyuvante, la SLE a tres años en cáncer de colon etapa III es de aproximadamente 44% a 52% (6,7) y una SV a cinco años de 23 a 62%.³ La demostración de mejoría en la supervivencia con monoterapia a base de fluorouracil (5-FU) fue seguida de un beneficio adicional con el uso de regímenes de combinación. Continúa en investigación la determinación del esquema más óptimo en pacientes con cáncer de colon etapa II-III.

Tratamiento adyuvante en cáncer de colon

Por muchos años, el uso de 5-FU como tratamiento adyuvante después de la resección completa en pacientes con etapa II-III fue considerado ineficaz.⁸ En retrospectiva, los estudios previos fueron limitados tanto en el número de pacientes como la adherencia subóptima a la quimioterapia. Mejores ensayos fueron llevados en pacientes con etapa III mostrando que el 5-FU solo o en combinación con ácido folínico otorgaba una mejoría en los resultados. En un análisis con la inclusión de siete ensayos clínicos demostró que la quimioterapia adyuvante incrementaba la probabilidad de estar libre de recurrencia a cinco años de 42 al 58% y SV a cinco años de 51 al 64%.³

Fluorouracil/levamisol por un año

El primer estudio a gran escala que demostró beneficio del tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon etapa III fue el ensayo intergroup (INT 0035). Se aleatorizó 1,296 enfermos con etapa II-III (929 con etapa III) a uno de tres brazos: cirugía sola, cirugía más 12 meses de levamisol o cirugía más 12 meses de 5-FU y levamisol. El estudio mostró una reducción absoluta de 15% en el riesgo de recurrencia y de 16% en el riesgo de muerte con la combinación cirugía más 5-FU y levamisol en pacientes con cáncer de colon etapa III.^{6,7} También el Netherlands Central Cancer Treatment Group (NCCTG) demostró la eficacia de la combinación 5-FU/levamisol en un ensayo aleatorizado en pacientes con cáncer colorrectal etapas II-III con una ventaja en supervivencia a cinco años de 68% contra 58% en el grupo de solo cirugía.⁹

5-FU/ácido folínico por seis meses

Un buen número de estudios en los años 90 demostró la eficacia de la modulación de 5-FU con ácido folínico comparativamente contra sólo observación (tabla 1). En el estudio IMPACT donde analizan los resultados de tres ensayos clínicos comparando el tratamiento adyuvante a base de 5-FU/ácido folínico altas dosis contra sólo cirugía en cerca de 1,500 pacientes, observaron una reducción de 22% en el

riesgo relativo de muerte a tres años en pacientes con cáncer de colon III a favor del brazo de adyuvancia.¹⁰ El grupo del North Central Cancer Treatment Group en 309 pacientes estableció la eficacia de 5FU/ácido folínico dosis bajas con 74% de SV a cinco años contra 63% en el brazo de observación.¹¹ El Nacional Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) indicó una diferencia en la SLE (73% vs. 64%) y en SV (84% vs. 77%) a favor de la combinación 5-FU/ácido folínico contra la combinación CCNU, vincristina y 5-FU en 1,680 pacientes con cáncer de colon etapa II-III.¹²

Existen cinco ensayos clínicos donde han demostrado la superioridad de la combinación 5-FU/ácido folínico contra 5-FU/levamisol (Tabla 2). Tres estudios americanos: Un ensayo aleatorizado por el NCCTG y el Nacional Cancer Institute of Canada, con 915 enfermos con cáncer de colon etapa II-III demostró una ventaja en la SV a cinco años a favor del esquema 5-FU/ácido folínico/levamisol contra el de dos drogas 5-FU/levamisol sin ventaja en 12 meses de tratamiento contra sólo seis.¹³ El INT 0089 no demostró ventaja adicional al agregar levamisol al esquema 5-FU/ácido folínico, como tampoco el prolongar el tratamiento por 12 meses, concluyéndose que con seis meses es suficiente.¹⁴ El del NSABP C-04 con 2,150 enfermos a seis meses de tratamiento, se encontró discreta ventaja en SLE y SV a favor de 5-FU/ácido folínico contra 5-FU/levamisol.¹⁵ Estos resultados son similares a los reportados con tratamientos por un año. Existen dos reportes europeos, el Adj-CCA-01 con 680 pacientes, donde se demostró ventaja en SV con la combinación 5-FU/ácido folínico (70% vs. 61%) contra 5-FU/levamisol¹⁶ y el estudio INTACC con 1,700 casos donde el beneficio fue marginal.¹⁷

Regímenes de 5-FU: infusión versus bolo

En el estudio QUASAR se determinó que las dosis bajas de ácido folínico fueron tan efectivas como las dosis altas en combinación con el 5-FU (18). Ensayos subsecuentes han demostrado que los regímenes de infusión continua con 5-FU son mejor tolerados que los regímenes de 5-FU en bolo con resultados comparables en respuesta y supervivencia.

Tabla 1. Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia a tres años en pacientes tratados con quimioterapia adyuvante versus observación.

Ensayo	No. de pacientes	SV tres años (%)		SV tres años (%)	
		Cirugía+QT	Cirugía	Cirugía+QT	Cirugía
IMPACT ⁽¹⁰⁾	1473	71	62	83	78
NCCTG ⁽¹¹⁾	309	74	58	74	63
NSABP ⁽¹²⁾	1,080	73	64	84	77
5-FU fluorouracil, FA ácido folínico, MOF CCNU, vincristina y fluorouracil					

Tabla 2. Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia a cinco años.

Grupo estudio	No. pacientes	Tratamiento	SLE Cinco años (%)	SV Cinco años (%)
NCCTG (13)	915	5FU/LCV/Leva	--	70
		5FU/levamisol	--	60
INT 0089 (14)	3,794	5FU/LCV DB	60	66
		5FU/LCV AD	58	66
		5FU/LCV/Leva	49	54
		5FU/levamisol	55	64
NSABP (15)	2,151	5FU/LCV	64	74
		5FU/LCV/Leva	64	72
		5FU/Levamisol	60	69
INTACC (16)	1,703	5FU/Levamisol	68	58
		5FU/LCV/Leva	71	60
Adj-CCA01 (17)	680	5FU/LCV	--	70
		5FU/Levamisol	--	61
5FU fluorouracil, LCV ácido folínico, DB dosis bajas, AD altas dosis, Levamisol				

El estudio del Grupo francés (GERCOR) en pacientes con cáncer colorrectal etapa II-III, mostró que el régimen LV5FU2 (ácido folínico 200 mg/m² y 5-FU 600 mg/m² en bolo seguido de 5-FU 600 mg/m² en infusión de 22 hr por dos días cada 14 días) fue significativamente mejor tolerado con eficacia equivalente con el régimen de 5-FU en bolo (SLE a cuatro años de 73% en ambos grupos). Los porcentajes de neutropenia, diarrea, mucositis y náuseas/vómitos fueron significativamente menores en el grupo de 5-FU en infusión (19). En el año 2006 se presentaron los resultados del ensayo PETACC-2 donde se comparó 5-FU-LV (5-FU 425 mg/m² y leucovorin 20 mg/m² días 1-5 cada 28 días) régimen de la Clínica Mayo contra el régimen LV5-FU2 en 1,601 pacientes con cáncer de colon etapa III. Se observó menor toxicidad grado 3-4 en diarrea, estomatitis y leucopenia en el grupo de 5-FU en infusión, con supervivencia a cinco años de 71% vs. 72% y supervivencia libre de recurrencia a cinco años de 57% vs. 56%.²⁰

Regímenes orales

Existen estudios que han confirmado la actividad de las fluoropirimidinas orales en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon. En un metanálisis de ensayos japoneses con más de 5,200 casos en diferentes etapas I-III del cáncer de colon, se comparó una fluoropirimidina oral (FU oral, UFT o carmofur) contra observación, con mejoría en la SVL (p =0.001) y SV (p=0.04) en el grupo de quimioterapia²¹ (Educational book 2006, No. 24).

El estudio X-ACT aleatorios a 1,987 pacientes con cáncer de colon etapa III a recibir capecitabina (1,250 mg/m² dos veces al día del 1-14 día, cada 21 días) o 5-FU-LV con el régimen de la Clínica Mayo por seis meses. La SLE a tres años fue de 64.2% vs. 60.6% (p=0.05) y SV a tres años de 81.3% vs. 77.6% (p=0.07) a favor del brazo de capecitabina (tabla 3) con menor toxicidad grado 3-4 en diarrea, estomatitis, neutropenia y náusea/vómito pero mayor porcentaje de síndrome mano-pie.^{22,23} Por otra parte, en el estudio NSABP C-06 compararon FU/FA con UFT/FA (300 mg/m² diarios y FA 90 mg diarios, del 1-28, cada 35 días por cinco ciclos) en 1,608 pacientes con cáncer de colon etapa II-III. No hubo ninguna diferencia en SLE a cinco años (66.9% vs. 68.3%) y SV a cinco años (78.7% vs. 78.7%) con similar toxicidad.²⁴ Con estos estudios se puede apoyar que las fluoropirimidinas orales son tan efectivas como el FA/FU en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon etapa III.

Nuevas combinaciones

La combinación 5-FU/FA está siendo administrada con oxaliplatino e irinotecan en el tratamiento adyuvante.

Oxaliplatino

El efecto de la adición del oxaliplatino fue investigado en dos grandes estudios aleatorizados Tabla 4. Esta combinación se encuentra asociada a toxicidad significativa pero ésta se redujo con la aplicación de 5-FU en infusión. En el ensayo MOSAIC donde se incluyó a 2,246 pacientes, de los

Tabla 3. Fluoropirimidinas orales en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon.

Estudio	Etapa	No. Casos	SLE		SV	
			3 ^a	5 ^a	3 ^a	5 ^a
X-ACT	III	1,987				
FU/FA			60.6 (p=0.05)		77.6 (p=0.07)	
Capecitabina			64.2	81.3		
NSABP-C06	II/III	1,608				
FU/FA			(p=0.79)	68.3 (p=0.88)		78.7
UFT/FA			66.9			78.7
FU, fluorouracilo, FA ácido folínico, UFT tegafur, uracilo						

cuales 40% con etapa II recibieron la combinación LV5/FU2 o más oxaliplatino 85 mg/m² (FOLFOX-4).²⁵⁻²⁶ La supervivencia libre de recurrencia se mantuvo con una diferencia absoluta de 6.6% (p<0.001) a cinco años y la supervivencia global a seis años en los pacientes con etapa III (72.9% vs. 68.3%) fue superior en los pacientes sometidos al régimen de oxaliplatino. La toxicidad más frecuentemente observada con FOLFOX-4 fue neutropenia, diarrea, vómitos y neuropatía grado 3; sin embargo, no hubo un incremento en el número de muertes relacionadas a la terapia.

En el ensayo NSABP C07, incluyeron 2,407 pacientes (71% con etapa III) aleatorizados a recibir FU/FA o FU/FA bolo más oxaliplatino (régimen FLOX) produciendo una mejoría absoluta de 4.9% en la SLE (76.5% vs. 71.6%, p<0.004) a tres años. El 85.4% de los pacientes tratados con oxaliplatino presentaron neuropatía²⁷ A pesar de demostrar que la aplicación de FU/FA en bolo también es efectiva, se acepta como tratamiento estándar la combinación FOLFOX-4 por 12 ciclos en pacientes con cáncer de colon etapa III.

Irinotecan

Existen tres estudios aleatorizados con la incorporación del irinotecan a la combinación FU/FA, en ninguno se ha demostrado algún beneficio y si mayor toxicidad Tabla 4. El CALGB-C89803 con 1,260 pacientes con cáncer de colon etapa III, asignados a recibir FU/FA (régimen de Roswell Park) o FU/FA bolo más irinotecan (IFL, FU 500 mg/m², FA 20 mg/m² e irinotecan 125 mg/m² semanal por cuatro semanas y dos de descanso a un total de 30 semanas). El ensayo se cerró tempranamente por alto porcentaje de muertes relacionadas al tratamiento de IFL. De los datos analizados no se identificaron diferencias en SLE ni en SV.²⁸ El estudio francés (ACCORD 2) compara LV5/FU2 con LV5/FU2 más irinotecan 180 mg/m² en el día uno de cada ciclo por seis meses en pacientes de cáncer de colon etapa III de alto riesgo. La SLE a tres años fue de 51% vs. 60% (p=0.22), sin

observarse algún beneficio con la combinación de irinotecan.²⁹ Por último, el reporte PETACC 3 con pacientes con cáncer de colon etapas II-III fueron aleatorizados a recibir FU/FA con o sin irinotecan con una SLE a tres años de 63.3% en el brazo de irinotecan contra 60.3% en el brazo de solo FU/FA (p=0.091). Se mantuvo discretamente la diferencia en SLE para ambas etapas II y III.³⁰

Terapias dirigidas

Ha sido demostrada la eficacia de los dos agentes blancos bevacizumab (anticuerpo inhibidor del factor de crecimiento del endotelio vascular) y cetuximab (anticuerpo inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico) en pacientes con cáncer de colorrectal metastático, tanto en primero como en segunda línea en diferentes combinaciones de quimioterapia. Si bien no hay incremento en las toxicidad asociada a quimioterapia se ha visto otras diferentes como trombosis (2 a 3%), hipertensión arterial (6%) y perforación intestinal (1 a 2%) con bevacizumab y alergia (1%), rash (9%) y diarrea (15%) con cetuximab. Existen diversos ensayos donde se están probando como en el ensayo NSABP C08 con 2,700 casos de cáncer de colon II-III a recibir FOLFOX6 con o sin bevacizumab por 24 semanas seguido de otras 24 semanas del anticuerpo o el estudio AVANT con 2,880 pacientes con FOLFOX4 con o sin bevacizumab o XELOX con bevacizumab; y por último, el estudio ECOG E5202 a recibir FOLFOX con o sin bevacizumab, en este último con análisis de marcadores moleculares. Por otro lado, el ensayo del Intergroup N0147 que incluye FOLFOX6 con o sin cetuximab. En la actualidad no se puede considerar estas drogas blanco dentro de los regímenes de tratamiento adyuvante.

Cáncer de colon etapa II. Consideraciones especiales

De acuerdo con la última información publicada en los Estados Unidos (SEER) basada en más de 100 mil casos, se observó que la supervivencia a cinco años en un subgrupo de pacientes de cáncer de colon de acuerdo con la etapa fue de IIa 84.7%, IIb 72.2% , IIIa 83.4%, IIIb 64.1% y IIIc 44.3% (31). Con lo anterior se ve que existe un subgrupo de pacientes en etapa II con resultados similares a los casos de etapa III, por ello se ha intentado identificar a ese subgrupo de pacientes que se pueden beneficiar del tratamiento adyuvante con quimioterapia. La mayoría de los estudios aleatorizados incluyen pacientes con cáncer de colon etapas II y III, fallando en demostrar un beneficio estadístico en el subgrupo de pacientes con etapa II.

Sin embargo, el análisis del grupo NSABP (C01, C02, C03 y C04) con 1,565 casos de cáncer de colon etapa B utilizando diferentes esquemas de quimioterapia demostraron una reducción en la mortalidad de 30% a favor de los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante.³² Posteriormente ese beneficio fue sugerido en el ensayo

Tabla 4. Quimioterapia de combinación en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon.

Ensayo	Etapas	Pacientes	SLE 3 ^a (%)	P
MOSAIC				
LV5FU2	II/III	2,746	77.9	<0.001
FOLFOX4			78.2	
LV5FU2	III	1,347	65.3	<0.005
FOLFOX4			72.2	
NSABP C07				
FU/FA bolo	II/III	2,492	71.5	0.004
FLOX			76.5	
FU/FA bolo	III	1,774	65.5	NA
FLOX			72.2	
CALGB C-89803				
FU/FA bolo	III	1,260	igual	0.80
IFL				
ACCORD				
LV5FU2	III	400	60	NS
IF			51	
PETACC 3				
LV5FU2	III	2,111	60.3	0.091
IF			63.3	
LV5FU2	II/III	3,005	66.8	0.05
IF			69.6	
SLE supervivencia libre de enfermedad. LV5FU2 leucovorin/5fluorouracilo régimen de Gramont, FOLFOX4 oxaliplatino, 5 fluorouracilo, leucovorín, IF irinotecan más LV5FU2, IFL irinotecan más FU/FA.				

QUASAR en 3,239 casos con cáncer de colon etapa II que recibieron terapia adyuvante basada en 5-FU, mostrando mejoría en la recurrencia a cinco años (22% vs. 26%) y supervivencia a cinco años (80% vs. 77%).³³

En contraste, en el análisis del grupo IMPACT-B2 que combina pacientes de cinco estudios diferentes, no mostró ningún beneficio estadístico de las combinaciones 5-FU/leucovorín versus cirugía sola en pacientes con cáncer de colon etapa II.³⁴ Estos estudios incluyeron 1,025 pacientes con cáncer de colon etapa II, con una supervivencia a cinco años de 80% en el grupo control y 82% en el grupo de tratamiento, sugiriendo que se necesitan tratar a 100 individuos para beneficiar a sólo dos enfermos. Apoyando estos resultados el estudio MOSAIC con 2,246 pacientes (40% en etapa II)

demonstró que la supervivencia a seis años fue de 86.8% en ambos grupos de análisis, FOLFOX4 adyuvante vs. solo cirugía.²⁶

El uso rutinario de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de colon etapa II permanece controversial, pero en pacientes con factores de alto riesgo para recurrencia como es infiltración a órganos adyacentes (T4), tumor perforado u obstrucción intestinal, poco diferenciado y disección de ganglios linfáticos disecados menor a 12 pudiesen beneficiarse de un tratamiento adyuvante. En el ensayo INT-0089 se demostró en 648 casos con cáncer de colon etapa II una mejoría en la supervivencia a cinco años cuando el número de ganglios linfáticos regionales resecaados fueron mayor de 10 (73% con < 10 ganglios, 80% entre 11-20 y 87% > 20 ganglios) concluyéndose indirectamente que puede haber un beneficio de la quimioterapia adyuvante cuando los ganglios linfáticos disecados sean pocos (4). Se ha intentado utilizar marcadores moleculares (inestabilidad microsatelital, pérdida de heterozigosidad del cromosoma 18q, timidilato sintetasa, p53, dehidropirimidin dehidrogenasa), muchos de ellos han fallado en demostrar su beneficio.

Conclusiones

El tratamiento adyuvante con quimioterapia a base de FOLFOX-4 por 12 ciclos es el tratamiento estándar en todos los pacientes con cáncer de colon etapa III, sin descartar en casos seleccionados la utilización de 5-FU-ácido folínico por seis meses o capecitabina por ocho ciclos. Con estos tres esquemas de manera consistente se logra beneficio en la SLE y SV. En pacientes con cáncer de colon etapa II el uso de quimioterapia adyuvante sigue en controversia, pudiéndose utilizar sólo en pacientes con alto riesgo de recurrencia (tumor T4, poco diferenciado, obstrucción y/o perforación y etapificación inadecuada por disección de < 12 ganglios linfáticos regionales) con un beneficio marginal en supervivencia de no más de 5%. De llegar a utilizar la quimioterapia en este último grupo de enfermos, se tendría que utilizar 5-FUFA o capecitabina, pues incluir esquema de tres drogas no ha demostrado beneficio. El uso de anticuerpos monoclonales en los esquemas adyuvantes no se justificó en estos momentos, en espera, los resultados de estudios fase III.

Bibliografía

1. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30.
2. Johnston PG. Stage II Colorectal cancer: to treat or not to treat. *The Oncologist* 2005;10:332-334.
3. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé SD, Alberts SR, Haller DG, Benedetti J et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004;22:1797-1806.
4. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-2919.
5. Johnson PM, Porter GA, Ricciardi R, Baxter NN. Increasing negative lymph node count is independently associated with improved long term survival in stage IIIb and IIIc colon cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3570-3575.
6. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Levamisole and fluorouracil for

- adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990;332:352-358.
7. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995;122:321-326.
 8. Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvant therapy of colorectal cancer: why we still don't know. *JAMA* 1988;259:3571-3578.
 9. Taal B, Van Tinteren G, Zoetmulder F. Adjuvant 5-FU plus levamisole in colonic or rectal cancer. Improved survival in stage II and III. *Br J Cancer* 2001;85:1437-1443.
 10. International multicentre pooled analysis of colorectal cancer trials (IMPACT). Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995;345:939-944.
 11. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:246-250.
 12. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, Wickerham DL, Redmond C, Fisher ER et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993;11:1879-1887.
 13. O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn MJ, Fitzgibbons RJ, Erlichman C, Shepherd L et al. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:295-300.
 14. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV et al. Phase III study of fluorouracil leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of intergroup 0089. *J Clin Oncol* 2005;23:8671-8678.
 15. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, Jones J, Wieand S, Wickerham DL et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin and levamisole in patients with dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 1999;17:3553-3559.
 16. Arkenau HT, Bermann A, Rettig K, Strohmeyer G, Porschen R. 5-Fluorouracil plus leucovorin is an effective adjuvant chemotherapy in curatively resected stage III colon cancer: long-term follow-up results of the adjCCA-01 trial. *Ann Oncol* 2003;14:395-399.
 17. Di Costanzo F, Sobrero A, Gasperoni S, Dogliotti, Frassinetti L, Falcone A et al. Adjuvant chemotherapy in the treatment of colon cancer: randomized multicenter trial of the Italian National Intergroup of adjuvant chemotherapy in colon cancer (INTACC). *Ann Oncol* 2003;14:1365-1372.
 18. QUASAR Collaborative Group: comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: A randomised trial. *Lancet* 2000;355:1588-1596.
 19. André T, Colin P, Louvet Ch, Gamelin E, Bouche O, Achille E et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2003;21:2896-2903.
 20. Carrato A, Köhne C, Bedenne L, Popov I, Bouche O, Gaspar A et al. Folinic acid modulated bolus 5-FU or infusional 5-FU for adjuvant treatment of patients of UICC stage III colon cancer: preliminary analysis of the PETACC-2-study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;161s(3563 abstr).
 21. Sakamoto J, Ohashi Y, Hamada C et al. Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year results from three randomised trials. *J Clin Oncol* 2004;22:484-492.
 22. Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, Borner M, Burns WJ, Burris HA et al. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. *Ann Oncol* 2003;14:1735-1743.
 23. Twelves Ch, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris III H, Carrato A et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-704.
 24. Wolmark N, Wieand S, Lembersky B et al. A phase III trial comparing oral UFT to FULV in stage II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-06. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22:247s.
 25. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Taberero J, Hickish T. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51.
 26. Gramont A, Boni C, Navarro M, Taberero J, Hickish T, Topham C. Oxaliplatin/5-FU/LV in adjuvant colon cancer: updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years. *J Clin Oncol* 2007;25 (supl):165s-4007 abstr.
 27. Wolmark N, Wieand S, Kuebler JP, Colangelo L, Smith RE. A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-07. *J Clin Oncol* 2005;23:246s (3500 abstr).
 28. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB -C89803). *J Clin Oncol* 2004;22:246 (3500 abstr).
 29. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY et al. A phase III randomized trial of LV5FU2 + CPT11 vs. LV5FU2 alone in adjuvant high risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *J Clin Oncol* 2005;23:246s.
 30. Van Cutsem E, Labianca D, Hossfeld D et al. Randomized phase III trial comparing infused irinotecan/5 fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients (Petacc3). *J Clin Oncol* 2005;23:LBA8.
 31. O'Connell J, Maggard M, Ko C et al. Colon Cancer survival rates with the new American Joint Committee On Cancer Sixth Edition Staging. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1420-1425.
 32. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins J, Song K et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with dukes B versus dukes C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Adjuvant Studies (C01,C02,C03 and C04). *J Clin Oncol* 1999;17:1349-1355.
 33. Gray RG, Barnwell J, Hills R et al. QUASAR: A randomized study of adjuvant chemotherapy (CT) vs observation including 3238 colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2004;22:245s (abstr 3501A).
 34. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1356-1363.

Quimioterapia (sin anticuerpos monoclonales)

en cáncer metastásico de colon y recto

Chemotherapy (SIN monoclonal antibody) in metastatic cancer of the colon and rectum

Fernando Aldaco Sarvide

* Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". ISSSTE.

Resumen

El tratamiento del cáncer metastásico (sin anticuerpos monoclonales) de colon y recto se basa en el uso de esquemas de quimioterapia con fluoropirimidina más oxaliplatino o irinotecan. El 5-fluorouracilo, capecitabina y UFT incrementan el tiempo de vida y han demostrado eficacia similar; sin embargo, son menos efectivos que los dobletes y sólo están indicados cuando hay contraindicación a oxaliplatino o irinotecan. Los esquemas combinados con irinotecan y oxaliplatino han demostrado ser la mejor opción terapéutica; su eficacia es similar y su principal diferencia radica en el perfil de toxicidad de cada uno de los esquemas. No existe un esquema estándar y único de primera línea por lo que se considera válido el uso de esquemas con dobletes (FOLFOX, FOLFIRI, XELIRI, XELOX, IFL, etc.), además, se debe realizar cruce de esquema o fármacos ante falla al tratamiento.

Palabras clave: cáncer de colon metastásico, fluoropirimidinas, esquemas combinados.

Summary

The main treatment schemes for colon and rectum metastatic cancer (without monoclonal antibodies) are fluoropyrimidine chemotherapy with irinotecan or oxaliplatin addition. The 5-fluorouracil, capecitabine and UFT, increase the lifetime and have shown similar efficacy, but are less effective than doublets and are listed only when there is contraindication to irinotecan or oxaliplatin. The schemes combined with irinotecan and oxaliplatin have proved to be the best therapeutic option, its effectiveness is similar and their main difference lies in the toxicity profile of each of the schemes. There is no standard layout and unique frontline in what is considered valid use of schemes with doublets (FOLFOX, FOLFIRI, XELIRI, XELOX, IFL, etc.). Also, if fails to treatment drugs happen, crossing scheme must be done before. **Keywords:** metastatic colon cancer, fluoropyrimidine, combined schemes.

Introducción

Desde hace décadas el tratamiento estándar en pacientes con cáncer metastásico de colon y/o recto se basa en el uso de quimioterapia con una fluoropirimidina. La aparición de nuevas drogas en la práctica cotidiana ha permitido incorporar dos agentes más, como los derivados del platino e inhibidores de topoisomerasa I. De acuerdo con los resultados obtenidos en diversos estudios, hoy en día se sabe que la combinación de una fluoropirimidina con oxaliplatino o irinotecan incrementan de manera importante el tiempo de vida, tiempo libre de progresión y calidad de vida en comparación con sólo ofrecer terapia de apoyo o esquemas con 5-fluorouracilo (o similares) monoterapia.¹

Fluoropirimidinas

El 5-fluorouracilo (5FU) se ha mantenido como el fármaco más importante en el tratamiento del cáncer colorrectal. En sus inicios, se utilizó como monoterapia y, en la actualidad, se aplica de manera combinada con otros citostáticos. Estudios comparativos de 5FU contra mejor terapia de soporte en cáncer avanzado han demostrado un incremento de seis a 12 meses de sobrevida. La comparación de esquemas con biomodulación (leucovorin) ya sean bolos en el esquema Mayo o en infusiones como en el esquema De Gramont mostró una eficacia similar en sobrevida global, la diferencia básica entre una y otra forma de aplicación radica en la toxicidad propia de cada esquema sin que exista una limitante significativa entre uno u otro esquema.¹

Quimioterapia (fluoropirimidinas) oral

Esquemas de monodroga con quimioterapia oral como es capecitabina o UFT han demostrado similar eficacia en el control de la enfermedad y sobrevida global. La comparación

Correspondencia: Dr. Fernando Aldaco Sarvide. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". ISSSTE. Av. Félix Cuevas #540 3º Piso, Col. Del Valle C.P.03229 Del. Benito Juárez, México, D.F. Teléfono: 52005003 ext. 14277 y 78. E-mail: aldacosarvidef@yahoo.com.mx

de capecitabina contra esquema Mayo en cáncer colorectal metastático demostró igual tiempo en intervalo libre de progresión (ILE) (4.6 vs. 4.7 meses) y sobrevida global (12.8 vs. 12.8 meses).² Los esquemas con UFT han demostrado resultados similares con tasas de respuesta promedio de 42%.³

Manejo de primera línea

Los esquemas con 5FU más oxaliplatino (FOLFOX, etc.) o irinotecan (FOLFIRI, IFL, AIO, etc.) se consideran la terapia estándar en cáncer colorectal metastático.

La comparación de FOLFOX 04 contra infusiones de 5FU (De Gramont) demostró respuesta de 50% vs. 22% e ILP de 9 vs. 6.2 en forma respectiva, motivo por el cual se considera a FOLFOX una terapia de primera línea.⁴

La comparación de 5FU vs. IFL5 demostró respuestas de 21% vs. 39% e ILP de 4.3 vs. 7.9 respectivamente, con una sobrevida global de 11.4 vs. 12.6 meses a favor del grupo con irinotecan. El estudio comparativo entre un esquema de Douillard o AIO vs. infusiones de 5FU demostró un claro impacto en la sobrevida con una ventaja de 14.8 vs. 12.6 meses, de manera respectiva.

El estudio GERCOR⁶ se realizó para comparar la eficacia del oxaliplatino e irinotecan, se aleatorizaron los pacientes a esquemas de FOLFOX 06 vs. FOLFIRI para después realizar un cruce ante fracaso al tratamiento. Los resultados no demostraron una diferencia significativa en el control de la enfermedad. El ILP fue de 8 vs. 8.5 meses y la sobrevida global de 20.6 vs. 21.5 meses para el esquema con oxaliplatino e irinotecan, respectivamente.

Un tercer estudio comparó el esquema de FOLFOX vs. IFL, demostrando mejor ILP, respuestas y sobrevida global (8.7 meses, 45% y 19.5 meses vs. 6.9 meses, 31% y 15 meses) en el esquema con oxaliplatino;⁷ sin embargo, se cree que esta diferencia significativa se debe a que una gran cantidad de pacientes del brazo de IFL no recibió oxaliplatino (por no estar disponible de manera comercial en los Estados Unidos), posterior a falla a irinotecan, lo que podría estar asociado al beneficio en sobrevida global del tratamiento del grupo FOLFOX.

Terapia de segunda línea

Diversos estudios han demostrado beneficio al cruzar líneas de tratamiento. En el proyecto V308 (GERCOR) se observó una respuesta de 15% e ILP 4.5 meses con esquema de FOLFOX ante falla a 5FU/irinotecan; asimismo, una tasa de respuesta de 4% e ILP 2.5 meses en falla a FOLFOX 04 y FOLFIRI de segunda línea.

Terapia Oral (quimioterapia) de primera línea

Esquemas de quimioterapia en primera línea con capecitabina más oxaliplatino o irinotecan (Xelox, CapOx, Xeliri, CapTri) en cáncer colorectal metastático o irresecable han demostrado en estudios aleatorizados ser igual de efectivos en tasa de respuestas, ILP y sobrevida global que los basados en 5FU.⁸

Tiempo de tratamiento

Debido a la falta de información científica madura y concluyente en el momento actual no se recomienda el uso de terapias intermitentes.

Conclusiones

La terapia estándar en pacientes con cáncer colorectal metastático o irresecable candidatos a quimioterapia sin anticuerpos monoclonales (bevacizumab o cetuximab) se debe basar en una fluoropirimidina del tipo 5FU o capecitabina más oxaliplatino o irinotecan (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI, XELIRI, AIO, IFL, etc.).

En aquellos pacientes con falla a un esquema de primera línea con oxaliplatino se deberá aplicar de segunda línea un esquema con irinotecan más una fluoropirimidina. Para los que tengan falla a un esquema de primera línea con irinotecan se indicará un esquema basado en oxaliplatino más una fluoropirimidina.

Debido a su menor eficacia, los esquemas con monoterapia sólo deberán estar indicados en pacientes no candidatos a recibir irinotecan y oxaliplatino. Se recomienda el uso de 5FU (bolos o infusiones más leucovorin) o capecitabina o UFT.

Bibliografía

1. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer, principles and practice of oncology, 6° edición. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins 2005.
2. Twelves C. Xeloda Colorectal Cancer Group. Capecitabine as first-line treatment in colorectal cancer. Pooled data from two large, phase II trials. Eur J Cancer 2002; 38(suppl 2):15-20.
3. Paulo M Hoff, Richard Pazdur. UFT plus oral leucovorin: a new oral treatment for colorectal cancer. The Oncologist 1998;3(3):155-64.
4. De Gramont A, Figuer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2000;18(16):2938-47.
5. Saltz LB, Cox JV, Bland C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. N Engl J Med 2000;343(13):905-14.
6. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX06 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer. A randomized GERCOR study. J Clin Oncol 2004;22(2):229-37.
7. Pitot HC. North Central Cancer Treatment Group: Phase III randomized study of combination of oxaliplatin, fluorouracil, leucovorin calcium, and irinotecan as initial therapy in patients with advanced adenocarcinoma of the colon and rectum, NCCTG-N9741, Clinical Trial completed
8. Hans-Joachim S, Dirk Arnold. Update on capecitabine in colorectal cancer. The Oncologist 2006;11(9):1003-9.

Terapias dirigidas en el cáncer de colon y recto

Therapies directed in the colon and rectum cancer

Torrecillas Torres L.*

*Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". ISSSTE.

Resumen

Actualmente, la terapia sistémica paliativa es la modalidad que se emplea con más frecuencia en enfermos con cáncer de colon y recto (CCR) avanzado. Casi la mitad de los casos con diagnóstico de CCR se enfrentan a la necesidad de terapias sistémicas para enfermedad avanzada. El objetivo del tratamiento en estos pacientes es brindar paliación sintomática y extender la sobrevida.

Las investigaciones preclínicas y clínicas en los últimos años, han conducido al conocimiento e identificación de moléculas clave y vías de señales que median el crecimiento, desarrollo y diseminación de los tumores sólidos. Éstos incluyen vías de transducción y vías del ciclo celular, así como varios componentes de la angiogénesis, lo que ha dado como resultados la incorporación de tratamientos blanco a los esquemas de quimioterapia logrando incrementar las respuestas y la supervivencia en CCR metastásico.

Palabras clave: terapias dirigidas, cáncer colorrectal, quimioterapia paliativa, sobrevida.

Summary

At the moment, the systemic palliative therapy is the most frequently modality that is used with patients with advanced colon and rectum cancer (CRC). Almost, half of the cases with CRC diagnosis face the necessity of systemic therapies for advanced disease. The objective of the treatment in these patients is to offer symptomatic palliation and to extend the survival.

The preclinical and clinical investigations in the last years have lead to the knowledge and molecule code identification and routes of signals that mediate the growth, development and dissemination of the solid tumors. These include transduction routes and cellular cycle route, as well as several components of the angiogenesis, which has given like results the incorporation of target treatments to the chemotherapy schemes, obtaining of increasing the answers and the survival in metastatic CRC.

Key words: directed therapies, colorectal cancer, palliative chemotherapy, survival.

Introducción

Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con cáncer colorrectal (CCR) tienen metástasis al momento del diagnóstico^{1,2} y una tercera parte de los enfermos diagnosticados con CCR resecable, desarrollarán metástasis durante su vigilancia. La historia del tratamiento sistémico de CCR se puede englobar en 3 periodos:

- 1) La incorporación del 5-Fluoruracilo (5FU) la biomodulación con diferentes fármacos destacando el ácido fólico, y el desarrollo de infusiones prolongadas.
- 2) La introducción de irinotecan y oxaliplatino.
- 3) La adición de las terapias dirigidas a los esquemas de quimioterapia (QT).

Factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en cáncer de colon y recto metastásico

La sobreexpresión de EGFR en CCR metastásico se asocia a pobre evolución clínica. Se ha identificado que hasta 90% de los tumores metastásicos de CCR, muestran sobreexpresión de EGFR.^{3,4} Retrospectivamente también se describe que los tumores que sobreexpresan EGFR, generalmente son más agresivos.⁴ El EGFR es una glicoproteína monomérica transmembrana codificada por el oncogén *c-erb-B1*.⁵

El EGFR se expresa tanto en células epiteliales del tejido sano como el canceroso. La activación del EGFR está inducida por la unión de sus ligandos naturales, el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o el TGF con la subsecuente homodimerización o heterodimerización con otros receptores miembros de la familia de receptores de factor de crecimiento epidérmico. La dimerización se acompaña de la autofosforilación y subsecuente fosforilación de los sustratos citoplasmáticos que han de continuar la transmisión de la señal. La cascada de señalización incluye varias vías

Correspondencia: Dra. Laura Torrecillas Torres Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". ISSSTE. Av. Félix Cuevas #540 3er. piso, Col. Del Valle C.P. 03229 Del. Benito Juárez, México, D.F. Tel.: 52005003 exts.14275 y 14435 Correo electrónico: laura_torrecillas@prodigy.net.mx.

de señales internas, como RAS/RAF, JAK/STAT, proteincinasa activada de mitógeno (MAP). Esto lleva finalmente a la activación de procesos celulares vitales en la transformación maligna, como apoptosis, proliferación, migración y angiogénesis. Basados en los conocimientos de los mecanismos de las vías de EGFR, existen dos métodos de inhibir estas vías: bloqueando la porción extracelular que se une al ligando a través de anticuerpos monoclonales, o el bloqueo de la porción intracelular del sistema de tirosincinasas (con moléculas pequeñas).

Dos inhibidores de tirosincinasa se investigaron en el tratamiento del CCR como son gefitinib y erlotinib con pobres resultados.⁶⁻⁸

Los resultados más alentadores se han obtenido con anticuerpos monoclonales dirigidos al receptor de EGFR. Hoy día, se han empleado cetuximab y panitumumab en CCR metastásico después de falla a QT previa.

Cetuximab

Éste es un anticuerpo monoclonal quimérico humano/murino tipo inmunoglobulina 1 que inicialmente se desarrolló del anticuerpo m225.⁹ Su efecto antitumoral se logra gracias a que cuenta con una afinidad más potente que el ligando natural al dominio extracelular del EGFR. Su unión se acompaña de una estimulación negativa de la expresión de EGFR bloqueando múltiples vías de señalización, incluyendo RAS-RAF-MAP, fosfatidilinositol-3-cinasa, Akt, cinasas JASK/STAT y proteincinasa C. La tumorigénesis se bloquea por diversos mecanismos de acción a través del arresto celular en G1, por activación de moléculas proapoptóticas, inhibición de angiogénesis y regulación negativa de la expresión de VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular).¹⁰

La FDA otorgó la aprobación con los resultados del estudio denominado BOND, en donde se empleó el cetuximab solo o combinado con irinotecan en 329 pacientes con CCR que progresaron después de tratamiento con irinotecan. Se incluyeron 2 grupos uno con cetuximab solo y otro con la combinación de irinotecan más cetuximab. Las respuestas fueron superiores para la rama de combinación (23% vs. 11%), así como la estabilización (32% vs. 22%), pero sin diferencia significativa en la sobrevida global, siendo el efecto tóxico más frecuente al incorporar cetuximab la dermatosis (80%).¹¹

Relación respuesta cetuximab-sobreexpresión de EGFR: a pesar de que la autorización de este anticuerpo (Ac) monoclonal combinado con irinotecan es en tumores que sobreexpresan EGFR, no parece existir una clara relación entre la sobreexpresión de los tumores y su actividad. Algunos resultados preliminares de prueba del EGFR con técnica de FISH parecen indicar que el número de copias puede relacionarse con la respuesta.¹²⁻¹⁶

Es evidente que no existe un indicador específico de la actividad del cetuximab. Información referente al desarrollo de dermatitis acneiforme y su intensidad, parecen indicar una respuesta favorable al cetuximab así como mejor sobrevida.¹⁷

El cetuximab en combinación con oxaliplatino se exploró en un estudio conducido por Díaz-Rubio y cols.,¹⁸ en 42 enfermos con CCR avanzado, con tumores que sobreexpresaban EGFR y que no habían recibido quimioterapia previa. La combinación de cetuximab con FOLFOX produjo respuestas objetivas del 72% y supervivencia libre de progresión de 10.2 meses.

Existe poca información de estudios aleatorizados de cetuximab con quimioterapia combinada en 1a. línea. Uno de ellos es el estudio fase III llamado CRISTAL con la incorporación del cetuximab a FOLFIRI con 1217 pacientes. La sobrevida libre de progresión fue mayor para el grupo de cetuximab y FOLFIRI (8, 9 meses vs. 8 meses) así como las respuestas (46.9% vs. 38.7%).¹⁹

Panitumumab

El panitumumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano tipo IgG2 que se une al EGFR con mayor afinidad que el ligando natural. La diferencia con cetuximab es que no produce reacciones alérgicas y por ende, no amerita premedicación, aprobado por FDA para el manejo de CCR metastásico en pacientes que expresan EGFR que progresan después de regímenes de quimioterapia con fluoropirimidinas, irinotecan y oxaliplatino.²⁰⁻²² En México aún no se cuenta con este anticuerpo.

Bevacizumab y terapias dirigidas en contra de vegf en crc metastásico.

La hipótesis formulada por Folkman en 1971 acerca de que el crecimiento tumoral era dependiente de angiogénesis, condujo al concepto de factores angiogénicos de crecimiento tumoral. Se han identificado varios factores de crecimiento, citocinas y otras proteínas reguladoras que estimulan el crecimiento del endotelio. Entre ellas, el factor de crecimiento endotelial (VEGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) son clave en la regulación de la angiogénesis.²³

La importancia de las vías de VEGF como blanco terapéutico se liga directamente a dos factores. Primero, parece que los tumores no pueden crecer más allá de varios mm de medida sin generar nuevos vasos sanguíneos que liberen nutrientes. Los tumores que desarrollan habilidades angiogénicas pueden continuar en su crecimiento y eventualmente progresar a metástasis. En el terreno del cáncer, este proceso involucra la liberación de hormonas y citocinas que actúan como reguladores positivos o negativos de la angiogénesis dentro del microambiente del tumor.²⁴

En este punto, el factor que induce la formación de vasos, rebasa los factores inhibitorios intrínsecos, resultando en el estímulo del crecimiento tumoral. La vía del VEGF está implicada en este “switch” angiogénico. El VEGF y su receptor (VEGFR) median esta señal que induce o inhibe este proceso.

También se ha demostrado que la inhibición del VEGF reduce la presión intersticial del tumor, lo cual incrementa la biodisponibilidad de la quimioterapia en el tumor.²⁵ Por esta razón, estos agentes parecen tener su mejor acción en conjunto con los fármacos de quimioterapia.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al VEGF-A. Este agente es un derivado del anticuerpo monoclonal murino A4.6.1. Al unirse al VEGF, se especula que el crecimiento nuevo del tumor se puede suprimir al prevenir el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. Se piensa que las terapias antiVEGF pueden además normalizar la vasculatura intrínseca, reduciendo el volumen intravascular y la presión del intersticial dentro del tumor, la cual se encuentra elevada por filtración anormal a través de los vasos tortuosos, irregulares y con mayor número de fenestraciones que los vasos normales. Estas propiedades permiten una mayor oxigenación y perfusión de terapias citotóxicas al tumor.²⁶ Los estudios iniciales aleatorizados fase II de bevacizumab demostraron que las dosis bajas en combinación con 5 FU/LV eran superiores tanto a las dosis mayores como a la quimioterapia sola.²⁷ En el estudio pivotal conducido por Hurwitz y cols.,²⁸ pacientes con CCR metastásico sin tratamiento previo en donde se comparó irinotecan más 5-Fluoracilo y ácido folínico con o sin bevacizumab se concluyó que IFL más bevacizumab produjo mayores respuestas, supervivencias globales y libres de progresión (44.8% vs. 34.8%, 20.3 vs. 15.6 meses, 10.6 vs. 6.2 meses). La combinación de 5 FU/LV y bevacizumab también produce una mejoría de la sobrevida media (18.3 meses) vs. el brazo de IFL solo.²⁹

En relación con su actividad en 2a. línea, la eficacia de bevacizumab se confirmó en un estudio aleatorizado fase III del Eastern Cooperative Oncology Group E3200. En este estudio, pacientes previamente tratados y con enfermedad avanzada, se aleatorizaron para recibir bevacizumab más FOLFOX, bevacizumab solo o FOLFOX solo.³⁰ La adición de bevacizumab a FOLFOX incrementó tanto la sobrevida libre de progresión como la sobrevida global y las respuestas, comparado con FOLFOX solo o bevacizumab solo.

Estudio BICC-C y estudio TREE

En el estudio BICC-C, 117 pacientes fueron aleatorizados para recibir FOLFIRI, IFL o CAPIRI más bevacizumab, con o sin celecoxib.³¹

La adición de bevacizumab prolonga la sobrevida global media en el brazo de FOLFIRI (no alcanzada) y en el de IFL (19.2 meses). FOLFIRI más bevacizumab muestran tenden-

Cuadro 1. Bevacizumab en terapias de segunda línea.³⁶

	Terapia 2a. línea + bevacizumab N = 642	Terapia 2a. línea sin bevacizumab N = 531	Pacientes quienes no recibieron terapia de 2a. línea
Sobrevida global	31.8 meses	19.9 meses	12.6 meses
Sobrevida al año	87.7 %	77.3 %	52.5 %

cia a mejor sobrevida libre de progresión vs. IFL/bevacizumab (11.2 meses vs. 8.3 meses).³² Los eventos adversos más comunes grado ≥ 3 fueron náusea, vómito, diarrea, deshidratación y síndrome mano-pie. La adición del celecoxib no afectó la sobrevida libre de progresión y global,³³ por lo que no tiene un papel en el tratamiento del CCR metastásico.

Inicialmente el estudio aleatorizado TREE 1 fue designado para comparar un FOLFOX 6 vs. bFOL vs. CAPOX. Este estudio fue modificado para incluir bevacizumab a dosis de 5 mg/Kg cada 2 semanas, tanto para el brazo de FOLFOX 6 como bFOL y 7.5 mg/kg cada 3 semanas para el brazo de CAPOX (estudio TREE-2). Durante el estudio, se observaron eventos significativos grado 3-4 de diarrea, deshidratación y mielosupresión en el brazo de CAPOX. La dosis de capecitabine se redujo en adelante, a 850 mg/m² dos veces al día. Los resultados finales con 147 enfermos del estudio TREE-1 y 213 del TREE-2, se presentaron en la reunión de ASCO de 2006.³⁴ La adición de bevacizumab aumentó las respuestas tumorales del TREE-2 comparado con el TREE-1: del 43 al 53% en el caso de FOLFOX, de 22 a 41%, en el bFOL, del 35 al 48% en el CapeOx. El tiempo medio a la progresión del TREE-1 en los brazos de mFOLFOX, bFOL y CapeOx fueron respectivamente 8.7, 6.9 y 5.9 meses, comparados con 9.9, 8.3 y 10.3 meses de los equivalentes del estudio TREE-2. El bevacizumab incrementó la sobrevida en el brazo de FOLFOX de 19.2 a 26 meses; en el brazo de bFOL, de 17.9 meses a 20.7 meses, y en el brazo de CapeOx de 17.2 a 27 meses. La incidencia grado 3-4 de hipertensión y de tromboembolismo fueron más altas en las cohortes de bevacizumab, así como el trastorno de cicatrización y perforación gastrointestinal.

Recientemente, se informaron los resultados del estudio NO16966 (XELOX-1) en ASCO 2007 por Saltz y cols.,³⁵ La adición de bevacizumab a regímenes de quimioterapia basados en oxaliplatino y pirimidinas fluorinadas, prolonga la sobrevida en pacientes con CRC sin tratamiento previo. La toxicidad es muy similar a la descrita en otros estudios.

- Con relativa frecuencia, la decisión de continuar el bevacizumab en la terapia citotóxica de 2a. línea se realiza en forma empírica, considerando que después de un tratamiento con FOLFOX (XELOX) + bevacizumab, puede

Cuadro 2. Aprobaciones de cetuximab.

Autoridad	Fecha aprobación	Indicación aprobada
FDA	12 feb. 2004	Cáncer colorrectal metastásico, como monoterapia o con irinotecan, en el tratamiento de recurrencias o tumores refractarios al tratamiento de 1a. línea.
EMA	29 jun. 2004	Cetuximab en combinación con irinotecan está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que exprese el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) después del fracaso de un tratamiento citotóxico que haya incluido irinotecan.
SSA México	Mayo 2004	Cáncer colorrectal metastásico refractario.
Recomendación NCCN Versión 2. 2007	18 jun. 2007	cáncer de colon y recto metastásico o avanzado: - en 2a. línea: FOLFIRI + cetuximab categoría 2B; irinotecan + cetuximab categoría 2B; cetuximab solo categoría 2A.
		- En 3a. línea dependiendo de los tratamientos previos empleados y de las condiciones de los pacientes: cetuximab solo categoría 2A, cetuximab + irinotecan categoría 2A.
Recomendación de ESMO		“agentes nuevos dirigidos, tales como anticuerpos monoclonales en contra del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en combinación con quimioterapia, pueden considerarse en pacientes seleccionados.”
Recomendación de NICE		Cetuximab en combinación con irinotecan no está recomendado como 2a. línea o en el tratamiento subsecuente del cáncer colorrectal metastásico después de falla a esquemas de quimioterapia que contienen irinotecan. Los pacientes que actualmente reciben cetuximab, deben tener la opción de continuar con la terapia hasta que su médico considere adecuado la interrupción.

acompañarse de FOLFIRI (XELIRI) + bevacizumab en vista de que es la primera exposición al paciente al irinotecan. Esta indicación no cuenta con respaldo clínico publicado en estudios planeados con esta secuencia de tratamiento desde un inicio. Sin embargo, experiencia retrospectiva de 1953 pacientes evaluables, fue dada a conocer en ASCO 2007 por Grothey y cols.³⁶ (Véase cuadro 1.)

Conclusiones

Con base en los estudios comentados y Guías y Recomendaciones Internacionales,³⁷⁻⁴⁵ (cuadros 2 y 3) sugerimos en México los siguientes esquemas con cetuximab y bevacizumab:

Cetuximab

Cetuximab combinado con irinotecan para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal, después del fracaso de un tratamiento citotóxico que haya incluido irinotecan (es decir, 2a. línea después de esquemas con irinotecan).

2. Cetuximab monoterapia: en pacientes de las mismas características y que no puedan recibir irinotecan.

3. En vista de la información existente, no es mandatorio la determinación de la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR o HER1).

Bevacizumab

1. Bevacizumab se recomienda en el tratamiento de 1a. línea en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas solas (FL o capecitabine) o con fluoropirimidinas (FL o capecitabine) combinadas con irinotecan o con oxaliplatino.

2. Bevacizumab en 2a. línea con las mismas alternativas de combinación, sólo en casos en los cuales no se haya empleado bevacizumab en los esquemas de 1a. línea.

3. Bevacizumab no está indicado al momento como terapia de 2a. línea a continuación de un esquema previo que contenga bevacizumab, ni como terapia sola en el mantenimiento de los tumores.

Cuadro 3. Aprobaciones de bevacizumab

Autoridad	Fecha aprobación	Indicación aprobada
FDA	26 feb. 2004	En combinación con quimioterapia basada en 5-Fluoruracilo intravenoso, para el tratamiento de 1a. línea en cáncer de colon y recto metastásico.
FDA	Jun. 2006	Tratamiento de 2a. línea del cáncer colorrectal metastásico, en combinación con quimioterapia basada en 5-FU intravenoso.
EMEA	15 ene. 2005	Como 1a. línea de tratamiento de pacientes con cáncer metastásico de colon o recto, en combinación con la administración intravenosa de 5-Fluorouracilo/ácido folínico con o sin irinotecan.
SSA México Recomendación NCCN Versión 2. 2007		En combinación con una quimioterapia basada en fluoropirimidinas, para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto. todas las siguientes fueron clasificadas como categoría 2A en el tratamiento del CRC avanzado o metastásico, salvo las marcadas con otra categoría: - Terapia de 1a. línea: Bevacizumab + FOLFIRI; Bevacizumab + FOLFOX; Bevacizumab + CapeOx; Bevacizumab + FL; Capecitabine sola + Bevacizumab (categoría 2B), - Terapia de 2a. línea: hasta el momento no se encuentra recomendado en 2a. línea en adelante, especialmente en casos previamente tratados con QT + bevacizumab que desarrollan progresión. Sin embargo, la FDA aprobó la indicación de 2a. línea, la cual no está reflejada aun en estas recomendaciones.
Recomendación de ESMO		Agentes nuevos dirigidos, tales como anticuerpos monoclonales en contra del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en combinación con quimioterapia pueden considerarse en pacientes seleccionados.
Recomendación de NICE		Bevacizumab en combinación con 5-Fluorouracilo más ácido folínico con o sin irinotecan, no está recomendado en el tratamiento de 1a. línea del cáncer colorrectal metastásico. Pacientes en tratamiento actual con bevacizumab deben contar con la opción de continuar la terapia hasta que ellos o los médicos responsables consideren apropiado interrumpirlo.

Bibliografía

- Hwang J, Marshall Jhon, DeLuca Carmine, Mocharnuck R. Biology of tumor growth and molecular targets in metastatic colorectal cancer. *www.clinicaloptions.com/oncology*.
- El-Serag HB, Petersen L, Hampel H, Richardson P, Cooper G. The use of screening colonoscopy for patients cared for by the Department of Veterans Affairs. *Arch Intern Med* 2006;166:2202-2208.
- Venook A. Critical evaluation of current treatments in metastatic colorectal cancer. *Oncologist* 2005;10:250-261.
- Mayer A, Takimoto M, Fritz E, Schellander G, Kofler K, Ludwig H. The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, and mdr gene expression in colorectal cancer. *Cancer* 1993;71:2454-2560.
- Carpenter G, Cohen S. Epidermal growth factor. *J Biol Chem* 1990;265:7709-7712.
- Rothenberg ML, Lafleur B, Levy DE et al. Randomized phase II trial of the clinical and biological effects of two dose levels of gefitinib in patients with recurrent colorectal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:9265-9274.
- Mackenzie MJ, Hirte HW, Glenwood G et al. A phase II trial of ZD1839 (Iressa) 750 mg per day, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic colorectal cancer. *Invest New Drugs*. 2005;23:165-170.
- Townsend CA, Major P, Siu LL et al. Phase II study of erlotinib (OSI 774) in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2006;94:1136-1143.
- Sato JD, Kawamoto T, Le AD, Mendelsohn J, Polikoff J, Sato GH. Biological effects in vitro of monoclonal antibodies to human epidermal growth factor receptors. *Mol Biol Med* 1983;1:511-529.
- Van Cutsem E. Challenges in the use of epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer. *Oncologist* 2006;11:1010-1017.
- Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-345.
- Chung KY, Shia J, Kemeny NE et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor

- by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005;23:1803-1810
- Lenz HJ, Van Cutsem E, Khambata-Ford S et al. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2006;23:4914-4921.
- Hecht J, Mitchell E, Baranda J et al. Panitumumab antitumor activity in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) expressing low (1-9%) or negative (<1%) levels of epidermal growth factor receptor (EGFR). Program and abstracts of the 42nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 2-6, 2006; Atlanta, Georgia. Abstract 3547.
- Vallbohmer D, Zhang W, Gordon M et al. Molecular determinants of cetuximab efficacy. *J Clin Oncol* 2005;23:3536-3544.
- Moroni M, Veronese S, Benvenuti S et al. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to anti-EGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study. *Lancet Oncol* 2005;6:279-286.
- Mohamed MK, Ramalingam S, Lin Y, Gooding W, Belani CP. Skin rash and good performance status predict improved survival with gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2005;16:780-785.
- Diaz Rubio E, Taberero J, Van Cutsem E et al. Cetuximab in combination with oxaliplatin/5-Fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with epidermal growth factor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer: an international phase II study. Program and abstracts of the 41st Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 13-17, 2005; Orlando, Florida. Abstract 3535.
- Van Cutsem E, Nowacki I, Lang S, Cascinu I, Shchepotin J, Maurel P, Rougier D, Cunningham J, Nippgen C, Köhne. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. Program and abstracts of the 43rd American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; June 1-5, 2007; Chicago, Illinois. Abstract 4000.
- Yang XD, Jia XC, Corvalan JR, Wang P, Davis CG. Development of ABX-EGF, a fully human anti-EGF receptor monoclonal antibody, for cancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001;38:17-23.

21. Lynch DH, Yang XD. Therapeutic potential of ABX-EGF: a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody for cancer treatment. *Semin Oncol* 2002;29:47-50.
22. Peeters M, van Cutsem E, SSA phase III, multicenter randomized controlled trial of panitumumab plus best supportive care vs. BSC alone in patients with metastatic colorectal cancer. Program and abstracts of the 97th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; April 1-5, 2006; Washington DC. Abstract CP-1.
23. García-Fonsillas J. Angiogénesis en el desarrollo de metástasis. En: *Biología molecular en cáncer*, 2003:327-366.
24. Ruegg C, Hasmim M, Lejuene FJ, Alghisi GC. Antiangiogenic peptides and proteins: from experimental tools to clinical drugs. *Biochim Biophys Acta* 2006;1765:155-177.
25. Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivasculature effects in human rectal cancer. *Nature Med* 2004;10:145-147.
26. Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy. *Nat Med* 2001;7:987-989.
27. Kabbinnar 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;21:60-65.
28. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342.
29. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3502-3508.
30. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX 4 in previously treated advanced colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. Program and abstracts of the 41st Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 13-17, 2005; Orlando, Florida. Abstract 2.
31. Fuchs C, Marshall J, Mitchell E et al. A randomized trial of first-line irinotecan/fluoropyrimidine combinations with or without celecoxib in metastatic colorectal cancer (BICC-C). Program and abstracts of the 42nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 2-6, 2006; Atlanta, Georgia. Abstract 3506.
32. Fuchs C, Marshall J, Mitchell E et al. Updated results of BICC-C study comparing first-line irinotecan/fluoropyrimidine combinations with or without celecoxib in mCRC: updated efficacy data. Program and abstracts of the 43rd American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; June 1-5, 2007; Chicago, Illinois. Abstract 4027.
33. Fuchs C, Marshall J, Mitchell E et al. A randomized trial of first-line irinotecan/fluoropyrimidine combinations with or without celecoxib in metastatic colorectal cancer (BICC-C). Program and abstracts of the 41st Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; May 13-17, 2005; Orlando, Florida. Abstract 3506.
34. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Hainsworth JD, Hedrick EE, Childs BH. Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as firstline treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): final analysis of the TREE-Study. Program and abstracts of the 42nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 2-6, 2006; Atlanta, Georgia. Abstract 3510.
35. Saltz L, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX 4: updated efficacy results from XELOX-1/NO16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer. Program and abstracts of the 43rd American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; June 1-5, 2007; Chicago, Illinois. Abstract 4028.
36. Grothey A, Sugrue M, Hedrick E et al. Association between exposure to bevacizumab (BV) beyond first progression (BBP) and overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): results from a large observational study (BRITE). Program and abstracts of the 43rd American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; June 1-5, 2007; Chicago, Illinois. Abstract 4036.
37. (<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/erbitux/default.htm>). FDA press release 38. (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/erbitux/H-558-PI-es.pdf>, pág. 2.)
39. (www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/4act030706.pdf - DIARIO OFICIAL Lunes 3 de julio de 2006, pág. 2.)
40. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer V.2.2007 www.nccn.org.)
41. *Annals of Oncology* 16 (Supplement 1): i18-i19, 2005. doi:10.1093/annonc/mdi803. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of advanced colorectal cancer.
42. NICE technology appraisal guidance 118 bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. En: www.nice.org.uk/TA118. National Institute for Health and Clinical Excellence, January 2007.
43. (<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/avastin/default.htm>). FDA press release.
44. (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/H-582-PI-es.pdf>).
45. (Primera sección) DIARIO OFICIAL Jueves 25 de mayo de 2006, pág. 3. En: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/2act250506.pdf>.

Análisis costo-efectividad de la terapia adyuvante del cáncer de colon. Un enfoque basado en evidencia

Cost-effectiveness of adjuvant therapy for colon cancer. An evidence based approach

Jesús Miguel Lázaro León.

*Hospital General de México, O.D.

Resumen

Por muchos años, el estándar de tratamiento para quimioterapia adyuvante en cáncer colorrectal resecado etapa III, fue un esquema basado en fluoracilo en combinación con ácido folínico. La evidencia derivada de ensayos clínicos sugiere que capecitabina y el oxaliplatino mejoraran la sobrevida libre de enfermedad, cuando se le compara con fluoracilo-ácido folínico para la misma terapia adyuvante. Son más caros y los costos podrían presionar los fondos de nuestro sistema de salud. Se evaluó la revisión sistemática del sistema nacional del Reino Unido acerca del uso de oxaliplatino y capecitabina. Los costos son mayores a los aceptados para nuestro sistema de salud por año de vida ganado (LYS) y el uso de los mismos quedará dentro de las preferencias de los pacientes, médicos y hospitales que posean y tengan el recurso para llevar a cabo mejoras en la eficacia de sus terapias estándar, ya que sobrepasan el máximo por año de vida ganado (LYS) aceptado para México, que ronda los 27,000 dólares americanos.

Palabras clave: oxaliplatino; capecitabina; quimioterapia adyuvante; cáncer de colon; evaluación costo-efectividad; evidencia.

Summary

For many years the standard treatment for adjuvant chemotherapy in colorectal cancer resected stage III, was a scheme based on fluorouracil in combination with folinic acid. The evidence from clinical trials suggests that capecitabine and oxaliplatin improve disease free survival when compared with fluorouracil-acid folinic for the same adjuvant therapy.

They are more expensive and costs could push the funds of our health system. We evaluated the systematic review of the national system of the United Kingdom about the use of capecitabine and oxaliplatin. Costs are higher than those accepted for our health system of life per year saved (LYS) and the use thereof shall be within the preferences of patients, doctors and hospitals in their possession have recourse to carry out improvements the effectiveness of its standard therapies, already exceeding the maximum per year of life gained (LYS) accepted for Mexico, which is about 27000 U.S. dollars.

Keywords: oxaliplatin; capecitabine; adjuvant chemotherapy; colon cancer; cost-effectiveness evaluation; evidence.

Introducción

El análisis de costo efectividad (ACE) es una herramienta matemática diseñada para guiarnos en la toma de decisiones.¹ En dicho análisis varias estrategias son comparadas sobre la base de los eventos de interés esperados a ocurrir en un cohorte de pacientes usando datos derivados de múltiples estudios empíricos. Se examinan al menos dos eventos de interés; -costo y efectividad-. Los ensayos controlados típicamente examinan la eficacia o el resultado de intervenciones bajo condiciones ideales. La efectividad de una intervención es el resultado que ocurre en el mundo real; donde los pacientes no son tan saludables ni se adhieren tanto a los

tratamientos, y pueden no recibir el mismo nivel de atención y detalle en el cuidado como el que se da en los ensayos clínicos.²

La efectividad reportada es medida en unidades de eventos de interés universal para la salud y que puede ser fácilmente comparada a intervenciones para otras enfermedades. Los años de vida ganados (LYG) son reportados en conjunto a mediciones específicas para la enfermedad estudiada.

En muchos casos, la enfermedad no puede ser sólo asociada con una disminución en la sobrevida total de los pacientes sino también en un decremento en la calidad de vida de los mismos. Los ajustes para diferencias en la calidad de vida pueden ser incorporados en los análisis de costo-efectividad con el uso de "medidas de utilidad".

Las utilidades son cocientes que representan las preferencias de los pacientes en los estados de salud, y van de 0 (muerte) a

Correspondencia: Dr. Jesús Miguel Lázaro León. Hospital General de México, O.D. Dr. Balmis #148 Col. Doctores, México, D.F., C.P. 06726. Teléfono: 01(55)27892000 Correo electrónico: mlazaroleon@yahoo.com

uno (salud total). Es el precio que los pacientes desean pagar entre la calidad de la vida y su duración. El número de años de vida en un estado de salud en particular es multiplicado por la utilidad asociada con ese mismo estado y el resultado son los años de vida ajustada a la calidad (QALYS).²

El costo incluido en un ACE depende de la perspectiva desde la cual fueron analizados. Por lo general, dentro del análisis se prefieren hacer las estimaciones del mismo a tiempos más allá de la supervivencia total de la población en estudio (time horizon).

Se incluyen tasas de “descuento” que reflejan el retorno de la inversión de los recursos requeridos para implementar una intervención no ejercida (llamada preferencia a recibir en el presente beneficios monetarios y de salud en vez que a futuro).

El evento de interés primario en un ACE es el llamado ICER (*incremental cost-effectiveness rate*) que es definido como la diferencia en costo entre dos estrategias de manejo competitivas, divididas por la diferencia en efectividad.

La estrategia óptima es la que tenga la mayor efectividad y un ICER aceptable comparado con la próxima mejor estrategia.

Si la primera estrategia es menos efectiva y más costosa que una en competencia, la primera es llamada “dominada” por la competencia. No es recomendable calcular el ICER en presencia de dominancia.

El costo y la efectividad de una estrategia dependen de los supuestos asumidos en el modelo. El análisis de sensibilidad cambiando los supuestos y que mantienen las mismas conclusiones nos indican que el modelo es robusto.

Los institutos nacionales de salud en los Estados Unidos estimaron que el costo global de la atención por cáncer en 2006 fue de 206 mil millones de dólares, de los cuales; 78 mil millones de dólares para costos médicos directos (total de los gastos en salud), 18 mil millones de dólares por costos de morbilidad indirecta (costos por productividad perdida debido a la enfermedad) y 110 mil millones de dólares por costos indirectos de mortalidad (costos por productividad perdida debido a muerte prematura).⁶

La pérdida de seguridad social y otras barreras evitan que muchos americanos reciban un óptimo cuidado de salud. De acuerdo con los datos de la agencia nacional de encuestas de salud en el 2004, alrededor de 17% de la población de Estados Unidos menores de 65 años no tenían cobertura asegurada y 27% de los mayores de 65 años tenían sólo *Medicare*. 16 millones de ciudadanos americanos no pudieron obtener cuidado médico debido al elevado costo del mismo. La población de menor ingreso es 10 veces más propensa a no recibir un cuidado médico óptimo cuando se compara con los estratos de mayores ingresos.³

En nuestro país, el costeo de las actividades relacionadas con la salud y su atención han venido realizándose paulatinamente en algunas instituciones, aunque su conocimiento y disseminación son limitados. El costo aceptado de un año de vida ganado (LYS) para las naciones en desarrollo como es

México, anda en alrededor de los 27,000 dólares en comparación para los Estados Unidos donde se acepta que la sociedad podría pagar hasta 100,000 dólares por el mismo, permitiéndose que en estas naciones la aprobación de las nuevas terapias para el cáncer y otras enfermedades crónico-degenerativas sean costo-efectivas y adoptadas rápidamente por sus sistemas de salud.

Tomando en cuenta la inquietud que hay en la comunidad oncológica mexicana acerca de los tópicos farmacoeconómicos en cáncer, me permití evaluar la revisión sistemática de tecnología en salud para el uso de oxaliplatino y capecitabina en el tratamiento quimioterápico adyuvante del cáncer de colon etapa III (Dukes C) del Sistema Nacional de Salud del Reino Unido (NHS) con objeto de evaluar críticamente su resultado y poder hacer una recomendación práctica ponderando los costos para nuestro país.

Aproximadamente de 15 a 25 % de los pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal son clasificados como estadio III (Duke C) al momento de la presentación. Estos pacientes tienen en general una sobrevida a cinco años entre el 25 y el 60%. Después de una resección quirúrgica completa (lleada a cabo con objetivos curativos) los pacientes con estadio III de cáncer colorrectal tienen una posibilidad de desarrollar una enfermedad recurrente de 50 a 60%. La terapia adyuvante se da después de la cirugía con el propósito de eliminar cualquier micrometástasis que pueda estar presente y disminuir la incidencia de enfermedad recurrente, ofreciendo un aumento en el potencial de cura para los pacientes con cáncer colorrectal.

El manejo del cáncer colorrectal está en evolución constante. La administración de seis meses de 5-fluoracilo-leucovorin (5 FU/LV) ha sido considerada hasta épocas recientes como estándar de tratamiento para pacientes con cáncer estadio III (Duke C) después de la resección quirúrgica curativa.

Objetivos

Los objetivos de la revisión sistemática y el análisis farmacoeconómico fueron determinar la efectividad clínica y el costo beneficio del oxaliplatino en combinación de 5 FU/LV y la monoterapia de capecitabina (dentro de las indicaciones permitidas en licencia), como terapias adyuvantes en el tratamiento de pacientes con estadio III (Duke C) de cáncer colorrectal después de la resección quirúrgica del tumor primario, comparado con la quimioterapia adyuvante con el régimen establecido de fluoracilo.

Método

Se revisaron el total 10 bases de datos electrónicas hasta enero de 2005 y sobre 30 estudios en salud y tecnología y organizaciones relacionadas con el cáncer vía Red de acceso mundial. El patrocinio y otros envíos de evidencia hacia el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE)

y la lista de referencias de papeles claves fueron investigadas de manera manual.

Un nuevo modelo fue desarrollado para analizar el costo de tratamientos alternativos, el promedio diferencial de duración de supervivencia y el impacto en la calidad de vida relacionada con la salud. Se utilizó un análisis de sensibilidad probabilística para generar información sobre la posibilidad de que cada intervención fuera óptima.

Resultados

De los 1,499 títulos y abstractos analizados, 88 artículos completos fueron investigados en detalle. Se incluyeron en la revisión tres estudios aleatorizados en fase 3 de diferente calidad metodológica.

Resumen de beneficios y riesgos

Oxaliplatino en combinación con 5FU/LV

La evidencia que respalda la adición de oxaliplatino en el tratamiento adyuvante está limitada en el presente a dos extensos estudios, el estudio MOSAIC y el NSABP C-07. EL estudio MOSAIC, un gran estudio (n=2246), internacional, multicéntrico, Fase III, aleatorizado, de control activo y de clasificación abierta, comparó la eficacia y seguridad de oxaliplatino en combinación con un régimen en infusión tipo de Gramont de 5 FU/LV (FOLFOX4) o una infusión de 5-FU/LV sola (el régimen de Gramont o LV5FU2) por seis meses en pacientes estadio II (40%) o III (60%) de cáncer de colon. El objetivo final del estudio primario fue la supervivencia libre de enfermedad. Objetivos secundarios incluyeron toxicidad y supervivencia general. El estudio NSABP C-07, un estudio grande (n=2492) internacional, multicéntrico, fase III, aleatorizado, de control activo, comparó la eficacia y seguridad de oxaliplatino en combinación con un régimen en bolo Roswell Park de 5 FU/LV (régimen FLOX) por 24 semanas en estadio II (29%) o III (71%) de cáncer de colon. Los objetivos primarios y secundarios fueron similares al estudio MOISAC. No existieron reportes sobre calidad de vida en ninguno de los dos estudios ⁴.

Los análisis de subgrupos por estadio de enfermedad en el estudio MOSAIC (no se reportaron en el otro estudio) mostraron que en pacientes con estadio III de cáncer de colon (cualquier T, N1 o N2, M0) la probabilidad de permanecer libre de enfermedad a tres años fue de 72.2% y de 65.3% para oxaliplatino (en combinación con 5-FU/LV) y 5-FU/LV solo, respectivamente. Para la población con intento de tratamiento, el cociente de riesgo para recurrencia fue de 76% (IC 95%: 0.62 a 0.92, p=significativa), correspondiente a una reducción de 24% en el riesgo de recaída o muerte, y una diferencia absoluta en supervivencia libre de enfermedad de 6.9% y un número necesario de individuos a tratar de 14.2 (IC 95%: 8.7-44.2) para producir un paciente adicional que permanezca vivo y libre de enfermedad sobre un poco más de tres años usando FOLFOX4, en lugar de la infusión sola

de 5-FU/LV (el régimen de Gramont) como quimioterapia adyuvante. Estos resultados son similares a los de la población general del estudio MOISAC (cociente de riesgo usando análisis de intención de tratamiento, 0.77; IC 95%: 0.65 a 0.91; p=0.002) y el estudio de NSABP C-07 (cociente de riesgo usando análisis por protocolo. 0.79; IC 95%: 0.67 a 0.93; p<0.004).

Análisis de subgrupos actualizados (no especificados en el protocolo de estudio) demostró que el beneficio observado a tres años en pacientes con estadio III de cáncer de colon se mantuvo y mejoró con periodos de seguimientos mayores. La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a cuatro años fue de 69.7% y de 61% para oxaliplatino (en combinación con 5-FU/LV) y 5-FU/LV solo, respectivamente. EL cociente de riesgo para recurrencia para la población con intención de tratamiento fue de 0.75 (IC 95%: 0.62 a 0.90; p=0.002) con una diferencia absoluta de supervivencia libre de enfermedad de 8.7% y un número necesario de tratar de 12.5 (IC 95%: 7.9-32.4).

Los estudios globales del estudio MOSAIC (pacientes con estadio II y III de cáncer de colon) demostraron que la frecuencia de parestesia, neutropenia, diarrea, vómito y trombocitopenia severa (grado 3 o 4) fueron significativamente más pronunciadas con oxaliplatino más infusión de 5-FU/LV que con la infusión sola de 5-FU/LV. De manera similar, en el estudio NSABP C-07, la diarrea y parestesia fueron comunes con oxaliplatino más el bolo de 5-FU/LV que con el bolo solo de 5-FU/LV (valores p no reportados). La preocupación principal de seguridad acerca del uso de oxaliplatino es neurotoxicidad (independiente del régimen), lo cual, aunque significativo y frecuente (todos los grados de neurotoxicidad >85%, neurotoxicidad grado 3, >8%), parece mejorar dentro del primer año en la mayoría de los pacientes (neurotoxicidad grado 3, <1.1%). Sin embargo, aproximadamente el 25% de los pacientes en el estudio MOSAIC tuvieron alguna forma de trastorno neurológico aun a 18 meses posterior al tratamiento.

Capecitabina

La evidencia que respalda la adición de capecitabina en el tratamiento adyuvante está limitada en el presente al estudio X-ACT,5 grande (n=1987), internacional, multicéntrico, fase III, aleatorizado, de control activo y de clasificación abierta. Este estudio comparó capecitabina oral (8 ciclos) con un bolo de 5-FU/LV (seis ciclos) con régimen de la Clínica Mayo por un total de 24 semanas en pacientes con estadio III (Duke 3) de cáncer de colon. El objetivo primario del estudio fue al menos equivalencia en supervivencia libre de enfermedad. Los objetivos secundarios incluyeron supervivencia libre de recaídas, supervivencia general, seguridad y calidad de vida. Es de hacer notar que el régimen de la Clínica Mayo, aunque internacionalmente aceptado como el régimen de referencia, no es usado comúnmente en el Reino

Unido, donde es muy conocido como productor de un inaceptable alto grado de toxicidad.

La terapia con capecitabina ha demostrado al menos ser equivalente que 5-FU/LV en el objetivo primario [el límite superior del IC 95% del cociente de riesgo fue significativamente inferior ($p < 0.001$) al margen de 1.25 y 1.20 para por lo menos equivalencia]. A tres años (análisis preespecificado), la probabilidad de permanecer libre de enfermedad fue de 64.2% y de 60.6% para capecitabina y 5-FU/LV, respectivamente. Para la población contención de tratamiento, el cociente de riesgo de recurrencia fue de 0.87 (IC 95%: 0.75-1.00; $p = 0.05$ para superioridad) correspondiendo a una reducción del riesgo de recaída/muerte de 13% y una diferencia absoluta en sobrevida libre de enfermedad de 3.6%. Resultados actualizados (análisis no pre especificados) con una media de seguimiento de 4.4 años (con un mínimo de tres años para todos los pacientes) confirmaron los resultados previos y demostraron que capecitabina es equivalente a 5-FU/LV (cociente de riesgo de 0.87, IC 95%: 0.76-1.00; $p = 0.055$ para superioridad).^{4,5}

La terapia con capecitabina mejora la sobrevida libre de recaídas. A tres años (análisis pre especificado), la probabilidad de permanecer libre de recaídas fue de 65.5% y 61.9% para capecitabina y 5-FU/LV respectivamente. Para la población con intento de tratamiento, el cociente de riesgo fue de 0.86 (IC 95%: 0.74-0.99; $p = 0.04$ para superioridad), correspondiendo a una reducción de 14% en el riesgo de recaída/muerte y una diferencia absoluta de sobrevida libre de recaída de 3.6%. Resultados actualizados (análisis no especificados en el protocolo) con un media de seguimiento de 4.4 años demostraron una tendencia a favor de capecitabina (cociente de riesgo de 0.87; IC 95%: 0.75-1.00; $p = 0.057$ para superioridad).

No hubo diferencias mayores (estadísticamente significativas) en calidad de vida entre capecitabina oral y 5-FU/LV desde el inicio y durante las 25 semanas de tratamiento (no se reportó datos estadísticos); sin embargo, otros estudios sugieren que los pacientes prefieren quimioterapia oral vs. intravenosa.

Como resultado de la toxicidad, ambos grupos requirieron modificación de las dosis, interrupciones y retrasos (capecitabine 57% vs. 5-FU/LV 52%). Eventos adversos que comúnmente llevaron a la modificación del tratamiento (incluyendo interrupción o reducción de la dosis) fueron el síndrome de mano-pie (31%), diarrea (15%) en el grupo de Capecitabine y estomatitis (23%) y diarrea (19%) en el grupo de 5-FU/LV. La frecuencia de estomatitis severa (grado 3 o 4) (2 vs. 14%; $p < 0.001$) y alopecia (0 vs. <1%; $p < 0.02$) fue significativamente menor en el grupo de Capecitabine que en aquellos que recibieron 5-FU/LV. La incidencia de neutropenia grado 3 o 4 como anomalía de laboratorio fue significativamente menor ($p < 0.001$) en el grupo de Capecitabine (2%) que en el de 5-FU/LV (17 vs. <1%; $p < 0.0001$, respectivamente).⁴

La terapia adyuvante basada en infusión de 5-FU/LV es equivalente a los bolos de 5-FU/LV en extender la sobrevida y en mejorar la calidad de vida pero con una relativa menor toxicidad. Las mayores barreras en contra de la infusión continua de 5-FU son las complicaciones asociadas al catéter y sus efectos adversos.

Resumen de costo-beneficio (Tabla 1)

El análisis económico independiente utilizó un abordaje de estado de transición (Markov) para simular el resultado de la enfermedad de los pacientes hasta 50 años en el tiempo posterior a la intervención quirúrgica.⁴ Esto incluyó el uso de modelos económicos de un reciente análisis del NICE en quimioterapias para cáncer colorrectal avanzado. El interés primario del análisis fue el costo por año de vida ganado ajustado a la calidad (QALY), asociado a Capecitabine y oxaliplatino (en combinación con 5-FU/LV). EL modelo económico utilizó técnicas de análisis de sobrevida para predecir la supervivencia a largo plazo, asumiendo de esta manera que las diferencias en sobrevida a corto plazo observadas dentro de los estudios se traducen en beneficios a largo plazo.

Con esta premisa importante, los resultados de costo beneficio estimaron que Capecitabine es una estrategia dominante sobre un horizonte de 50 años con el régimen de la Clínica Mayo de 5-FU/LV, ahorrando un promedio de 6,613 dólares por paciente.⁵ Se estima que Capecitabine mejora los resultados en sobrevida durante todo el periodo de 50 años, a través de la extrapolación de los estimados en sobrevida observados en el estudio hasta la fecha. Durante el mismo periodo de 50 años, oxaliplatino en combinación con 5-FU/LV (régimen FOLFOX4) tienen un costo adicional de 5,934 dólares por QALY comparado con el régimen de Gramont 5-FU/LV, una cifra muy por debajo del cociente de costo beneficio de muchas intervenciones de salud vigentes en el Sistema Nacional de Salud Inglés.^{4,5}

El análisis de sensibilidad de una vía demostró que el costo y las ganancias en QALY demostrados en ambos regímenes se derivan de la sobrevida a largo plazo de los pacientes sin recaída. Los resultados de los análisis de sensibilidad probabilística demostraron lo robusto de los estimados centrales de costo beneficio. Se encontró consistentemente a Capecitabina como una intervención dominante comparado con 5-FU/LV. Oxaliplatino en combinación con 5-FU/LV, demostró mayores resultados de sobrevida con costos marginales, en comparación con el régimen de Gramont 5-FU/LV. Basados en la presunción hecha en el modelo económico, la aceptabilidad de la curva costo beneficio demostró que ambas intervenciones tienen una alta probabilidad de tener costo-beneficio a niveles tanto de 39,800 dólares y 59,700 dólares comparados con los brazos de referencias de 5-FU/LV en los dos estudios.

En una comparación indirecta del FOLFOX4 y el régimen de 5-FU/LV de la Clínica Mayo (usando datos tanto del

estudio MOSAIC como del X-ACT) se sugiere que utilizar el FOLFOX4 en ves del régimen estándar de 5-FU/LV de la Clínica Mayo costaría un adicional de 11,507 dólares por QALY ganado.

Más aún una comparación adicional indirecta demostró que existe una considerable incertidumbre acerca del incremento en el costo beneficio del FOLFOX4 comparado a capecitabina. Usando los datos extrapolados de la efectividad de los estudios y las estimaciones en los costos de cada intervención para documentar esta comparación, se sugiere un incremento en el cociente de costo-efectividad de aproximadamente 25,900 dólares por QALY ganado del tratamiento con FOLFOX4, comparado con capecitabina. Sin embargo, si se asume que los regimenes de la Clínica Mayo y el de Gramont con 5-FU/LV son equivalentes en términos de efectividad (y de esta forma utilizando la ganancia marginal de QALY de las dos intervenciones en contra de la comparación con 5-FU/LV), los análisis estiman que el ICER del FOLFOX4 en comparación con capecitabina puede ser mayor de 59,800 dólares por QALY. Es por esto que existe una considerable incertidumbre en esta comparación, debido a las diferencias en la sobrevida esperada a largo plazo en los estudios con los dos regímenes de 5-FU/LV.⁴

Conclusiones

Eficacia Clínica

Evidencia del estudio MOSAIC demostró que la terapia con oxaliplatino (en combinación con 5-FU/LV) fue más efectiva en prevenir o retrasar la recurrencia de enfermedad que el 5-FU/LV, sólo en el tratamiento adyuvante de los pacientes con estadio III de cáncer de colon después de someterse a resección quirúrgica (no se reportaron datos por separado para pacientes con estadio III en el estudio NSABP C-07). En general, eventos adversos serios y la discontinuación del tratamiento debido a toxicidad fueron más evidentes con el oxaliplatino en combinación con un régimen de infusión 5-FU/LV de Gramont (régimen FOLFOX4) que con una infusión sola de 5-FU/LV (régimen de Gramont) y entre el oxaliplatino en combinación con un régimen en bolo de 5-FU/LV Rosewell Park (régimen FLOX) que con el bolo solo de 5-FU/LV (régimen Rosewell Park).

Evidencia del estudio X-ACT demostró que la terapia con capecitabina fue al menos equivalente en sobrevida libre de enfermedad que el régimen en bolo de la Clínica Mayo en pacientes con resección de cáncer de colon estadio III. En términos de sobrevida libre de enfermedad, la monoterapia de Capecitabine fue superior al régimen de 5-FU/LV de la

Tabla 1. Resumen de los resultados de Costo-efectividad

Opciones de terapia adyuvante	Promedios con descuentos en QALY (LYGS)		Promedio de costos con descuento
5FU / LV (Clínica Mayo)	8.47	(9.87)	\$26,373
Capecitabina	9.45	(9.45)	\$19,760
Diferencia	0.98	(1.02)	\$6,613
Costo marginal por QALY Ganado (Capecitabina vs. Mayo)	Dominante		
5FU / LV (Dr. Gramont)	9.39	(10.80)	\$44,343
Folfox 4	10.71	(12.15)	\$52,194
Diferencia	1.33	(1.36)	\$7,850
Costo marginal por QALY Ganado (Folfox vs. Dr. Gramont)	*\$5.916		

* Dólares americanos

Clínica Mayo, pero no ha sido evaluado en comparación con el régimen menos tóxico de 5-FU/LV de uso común actualmente en el Reino Unido.

Costo efectividad

Basados en la presunción de datos asociados a la sobrevida a largo plazo, los resultados de un análisis independiente de economía de la salud sugiere que ambos capecitabina y FOLFOX4 aparentan tener perfiles favorables de costo efectividad en comparación con los regímenes de 5-FU/LV (De Gramont y Mayo), basados en niveles de costo efectividad que son actualmente considerados aceptables por políticas o lineamientos del Sistema Nacional de Salud Inglés como de representar valores aceptables de dinero. La comparación independiente sugiere que el régimen FOLFOX4 es costo-efectivo comparado con el régimen de 5-FU/LV Mayo, aunque pudiera no ser catalogado por los creadores de políticas o lineamientos como costo efectivo en comparación con capecitabina. Estas comparaciones económicas sólo podrían llevarse a cabo enteramente siguiendo un estudio que comparara directamente a estos dos regímenes.

La edad promedio de los pacientes tanto en el estudio MOSAIC como en el X-ACT son considerablemente menores que los observados en la práctica clínica y, como resultado el análisis de costo-beneficio puede sobreestimar la sobrevida global a largo plazo en todos los brazos de tratamiento, debido a la menor expectativa de vida de estos pacientes con mayor edad. Los beneficios marginales de capecitabina y FOLFOX4 vs. Sus respectivos comparados de 5-FU/LV podrían de esta manera ser sobreestimados y como resultado, los marginales cocientes de costo efectividad estimados pudieron también ser subestimados.^{4,5}

Recomendaciones

En pacientes con carcinoma de colon resecado etapa III (Dukes C) deberán recibir quimioterapia adyuvante con cualquiera de las siguientes opciones:

**5-FU/Leucovorin en esquema definido por la institución o personal médico que se encuentre a cargo del manejo de estos pacientes (Régimen de la Clínica Mayo, De Gramont, etc.) seis tratamientos.

**Capecitabina. 1.250 mg/M² vía oral cada 12 horas durante 14 días en ciclos de cada 21 días durante ocho tratamientos.

** Esquema FOLFOX4, cada 14 días, durante seis meses, 12 tratamientos.

La preferencia de cual de ellos utilizar deberá ser discutida por el paciente y su médico en el contexto de la eficacia, toxicidad y posibilidades del recurso en el momento de la decisión.

Las áreas siguientes son sugeridas en investigaciones a futuro:

Ensayos futuros en cáncer incorporando estrategias más detalladas en recursos de recolección de datos y reportes de estadística resumidas que son de utilidad en las evaluaciones económicas en nuestro país y con nuestros pacientes.

Identificación de aquellos subgrupos de pacientes que obtienen el máximo beneficio de la quimioterapia.

Bibliografía

1. Joel H. Rubenstein, M.D., M. Sc., and John M. Inadomi, M.D. Evidence Based Medicine (EBM) in practice: Applying Results of Cost-Effectiveness Analyses. American Journal of Gastroenterology 2006;101:1169-1171.
2. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, et al., eds. Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press 1996.
3. American Cancer society. Cancer Facts & Figures 2007. Atlanta: American Cancer Society 2007.
4. A Pandor, S Eggington, S Paisley, P Tappenden and P Sutcliffe. The clinical and cost-effectiveness of Oxaliplatin and Capecitabine for the adjuvant treatment of colon cancer: systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment 2006;10:No. 41.
5. S Eggington, P Tappenden, A Pandor, S Paisley, M Saunders, M Seymour et al. cost-effectiveness of Oxaliplatin and Capecitabine in the adjuvant treatment of stage III colon cancer. British Journal of Cancer 2006;95,1195-1201.
6. J Cassidy, J-Y Douillard, C Twelves, JJ McKendrick, W Scheithauer, I Bustová et al. Pharmacoeconomic analysis of adjuvant oral Capecitabine vs. intravenous 5-FU/LV in Dukes C colon cancer: the X-ACT trial. British Journal of Cancer 2006;94,1122-1129.

Seguimiento terapéutico en cáncer colorrectal (CCR)

Monitoring therapy in colorectal cancer (CRC)

Patricia Cortés Esteban*, Joel Mario Salazar Cavazos+

*Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE, +Centro Opción Oncología Monterrey, Nuevo León

Resumen

El seguimiento es parte fundamental para los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal (CCR) la finalidad es identificar recurrencias tempranas y brindar un manejo óptimo de la recurrencia, ya que existe una proporción de pacientes con probabilidad de ser curados con un tratamiento adecuado.

Debido a la frecuencia y mortalidad por cáncer colorrectal, se han implementado guías para el mejor seguimiento de los pacientes una vez concluido el tratamiento con potencial curativo. Es de común acuerdo que la visita médica con interrogatorio y exámen físico, además de la medición de los niveles de antígeno carcinoembrionario son los principales métodos por los que se llega al diagnóstico de recurrencias tumorales, además otras pruebas de laboratorio como biometría hemática, perfil hepático y guayaco en heces han sido evaluados, estudios de gabinete (resonancia magnética, tomografía computada, ultrasonidos) y procedimientos endoscópicos son recomendados en algunas guías de vigilancia en situaciones y frecuencias variables. Nuestro objetivo es definir un programa de vigilancia nacional estandarizado con base en la evidencia actual.

Palabras clave: seguimiento, recurrencia, manejo óptimo, guías internacionales, vigilancia.

Summary

Monitoring is an essential part for patients diagnosed with colorectal cancer (CRC). The purpose is to identify early recurrences and provide an optimal management of recurrence, since there are a proportion of patients likely to be cured with suitable treatment.

Due to the frequency and mortality from colorectal cancer, have been implemented guidelines for better monitoring of patients after the treatment with curative potential. It was agreed that the visit medical questioning and physical examination, in addition the carcinoembryonic antigen measure levels of are the main methods by which we arrive at the diagnosis of tumor recurrence, as well as other laboratory tests biometrics hematic, liver profile, guayacan in feces has been evaluated, cabinet studies (magnetic resonance, computed tomography, ultrasound) and endoscopic procedures are recommended in some guidelines for monitoring situations and varying frequencies.

Our goal is to define a standardized national monitoring program based on the current evidence.

Keywords: follow-up, recurrence, optimal management, international guidelines, surveillance.

Seguimiento de cáncer colorrectal

El carcinoma colorrectal es el segundo cáncer de tubo digestivo más frecuente en México, con una alta incidencia de mortalidad.¹ Las posibilidades de recurrencia posterior al tratamiento, ya sea quirúrgico sólo o adyuvante en su caso, son directamente relacionados con la etapa clínica, siendo aproximadamente de 10, 30 y 60% para las etapas I, II y III, respectivamente.^{2,3} El 75 % de las recaídas en cáncer colorrectal ocurren en los primeros dos años y para los cinco años ya recurrieron el 85% de los que lo harán. Las metas

fundamentales del seguimiento en cáncer colorrectal son la identificación y resolución de complicaciones causadas por el tratamiento oncológico y la rápida detección de recurrencias locales y/o sistémicas con la intención de tener la oportunidad de ofrecer una opción curativa de manejo.⁴ Se han publicado estudios randomizados que demostraron mayor supervivencia global en grupos de pacientes en los que se realizó un seguimiento estrecho.^{5,6} No existe una guía única de vigilancia que sea aceptada en todo el mundo; sin embargo, la mayoría de éstas incluyen exámenes de laboratorio, gabinete y procedimientos endoscópicos, con algunas variaciones entre cada una de ellas.^{7,8}

Correspondencia: Dra. Patricia Cortés Esteban. Av. Félix Cuevas # 540 3º Piso, Col. Del Valle, C.P. 03229. Delegación Benito Juárez, México, D.F. Tel: 52005003 Ext. 14433. Email: patriciacortes91@prodigy.net.mx.
Dr. Joel Mario Salazar Cavazos. Cerro de la Silla # 815 - 3 Col. Obispado, C.P. 64010. Monterrey, Nuevo León. Tel: 0181 86760122.
Email: salazar@opciononcologia.com

Métodos de seguimiento

Los estudios han demostrado que el simple cuestionario de una consulta con su respectiva revisión física detecta de 15

a 40 % de las veces una recaída.⁸ Los síntomas pueden ser preguntados rápida y fácilmente con un cuestionario preparado especialmente para este fin, además de tener un costo muy bajo, el cual puede ser realizado por el mismo médico o su personal de apoyo y debe incluir aspectos del estado general como debilidad, fatiga, disminución de apetito y pérdida de peso, así como hábitos intestinales, sangrado, dolor y síntomas específicos por aparatos y sistemas.

Cualquier anomalía en el cuestionario y/o examen físico debe ser estudiado con evaluaciones específicas según su naturaleza. Se recomienda hacer esta parte de la evaluación cada tres a seis meses (según la fuente y el riesgo de recurrencia) durante los primeros dos a tres años, y luego cada seis meses hasta el quinto año.^{9,11}

Pruebas de laboratorio

El antígeno carcinoembrionario debe ser medido hasta que se haya finalizado el tratamiento con 5 Fluoruracilo (en caso de haberse aplicado) ya que éste puede elevar su nivel. Se considera el hallazgo de laboratorio más comúnmente asociado a recurrencia tumoral con una sensibilidad y especificidad superior al 80%.¹² Este estudio puede detectar actividad tumoral de dos a seis meses antes que otros métodos,¹³ sin embargo hasta ahora no se ha demostrado una mejoría en la sobrevida global con su medición periódica. La ASCO y NCCN recomiendan hacer esta prueba cada tres a seis meses por los primeros dos a tres años y cada seis meses del tercer al quinto años de vigilancia. Por otro lado, no se ha documentado ningún beneficio de tomar en forma rutinaria pruebas de biometría, perfil hepático y sangre oculta en heces.¹⁴⁻¹⁶

Estudios de gabinete

El beneficio de estos estudios es incierto, hasta ahora ningún estudio randomizado ha demostrado un beneficio en la sobrevida con radiografía de tórax. Esta última no es un estudio de rutina, sólo se solicita en casos de sospecha de recurrencia pulmonar, ASCO, NCCN y ESMO coinciden en recomendarlo de esta forma. En cuanto a la tomografía computada (TC) de abdomen, se publicó un metaanálisis que demostró mejoría en la sobrevida basado en monitoreo con TC, uno de ellos con reducción en la mortalidad de 9 al 13%.¹⁷ En otro estudio se demostró mayor sobrevida siguiendo a los pacientes con tomografía computada respecto a las detecciones basadas en síntomas clínicos. La TC de tórax fue evaluada como parte de este estudio y aumentó la detección de metástasis pulmonares resecables.¹⁸ Por ahora, NCCN está en contra de la toma de PET en forma rutinaria ya que no hay suficiente información al respecto. En resumen, se recomienda TC de tórax, abdomen o pelvis anual durante los primeros tres años en los pacientes de alto riesgo (etapas clínicas II y III, pobremente diferenciados y con invasión vascular y perineural).⁹

Colonoscopia

Ésta debe ser tomada desde el diagnóstico original, idealmente antes o después de la cirugía ya que hasta un 5% de las veces hay tumores sincrónicos.¹⁹ La primera colonoscopia en el seguimiento se puede realizar al año,⁹ si es normal, la próxima en tres a cinco años y luego cada cinco años. Si hay anomalías en alguna de ellas se debe hacer una evaluación individual según sea el caso. Hacerlo con mayor frecuencia en pacientes asintomáticos no mejora la sobrevida global.²⁰

Mención especial requiere el cáncer de recto que no recibió radioterapia, se recomienda hacer rectosigmoidoscopia cada seis meses (ASCO 2006). (ver tabla 1)

Recomendaciones para los estadios I, II y III posterior a un manejo quirúrgico con intento curativo (Ro):

1. Clínicamente es la búsqueda intencionada de síntomas dirigidos a los sitios más frecuentes de recurrencia de colon y recto.²³
2. Examen físico cada tres meses por un año y posteriormente cada seis meses por dos años o más.
3. Determinar ACE (antígeno carcinoembrionario).
 - El beneficio para estadio I es incierto, se recomienda determinación cada seis meses por dos años.
 - Para EC II y III cada tres a seis meses por tres años y cada seis meses en los dos próximos años.^{24,25}
 - Solicitar BH (biometría hemática), PFH (pruebas de función hepática), el beneficio es dudoso para los EC I, II y III.
4. La radiografía de tórax y tomografía.
 - Para estadios I es incierta

Tabla 1

Año de seguimiento	1	2	3	4	5
Método diagnóstico					
Visita Médica con interrogatorio y exploración física	3	3	2	2	2
Antígeno carcinoembrionario	3	3	2	2	2
TC de abdomen y pelvis	1	1	1	-	-
TC de tórax	1	1	1	-	-
Colonoscopia	1	-	-	1	-
Rectosigmoidoscopia *	2	2	2	-	-
* Pacientes con cáncer de recto que no recibieron radioterapia.					

- No se recomienda rutinariamente, excepto si existiera elevación de ACE o algún síntoma sospechoso de recurrencia.

- Para estadios II y III se recomienda en forma anual por tres años.

5. Endoscopia o colonoscopia.

- Se recomienda realización anual de colonoscopia, después de cirugía por tres años (no más de cinco años).

- En pacientes con cáncer de recto donde se realizó una escisión transanal, se recomienda examinar a los tres, seis, 12 y 24 meses.

- Para pacientes que tienen antecedente de pólipos anual.^{26,30}

6. Educar al paciente.

En cáncer de recto la recurrencia es local en más de 30% de los pacientes que sólo se manejaron con cirugía y sólo 5 al 8% de los que recibieron tratamiento multidisciplinario.

Las recurrencias locales en cáncer de recto son (< 2%), generalmente son recurrencias a distancia, los sitios más frecuentes son: hígado, hueso, SNC, y otros sitios.

Tres metaanálisis han mostrado que si las metástasis son susceptibles de un procedimiento quirúrgico debe realizarse, ya que la supervivencia se incrementa.^{27, 28,29}

Las recomendaciones de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) y Guías de NCCN 2007^{21,22} y Consenso Mexicano de CCR

- Seguimiento cada tres meses por dos años y anual por tres años más

- Cada seis meses por cinco años

- Realizar ACE[∞] cada tres meses por dos años por tres y cinco. Para T2 y lesiones grandes

- Tomografía de tórax y abdomino-pélvica anual por tres años y para pacientes con alto riesgo de recurrencia *

- Colonoscopia anual y si es normal cada dos o tres años.◊

- En referencia al PETscan su utilidad puede ser como un estudio útil en la recurrencia (elevaciones repetidas de ACE).

∞ En pacientes considerados para resección aislada

*TAC en pacientes con alto riesgo de recurrencia (invasión perineural o venosa o tumores pobremente diferenciados)

◊ La incidencia de segundos primarios en cáncer colorrectal es alta en pacientes con historia de pólipos adenomatosos

Elevaciones seriadas de ACE: se consideran sospecha de recurrencia, realizar estudios de:

(colonoscopia, TAC tórax y AP y se considera un PET scan) si son negativos revalorar TAC cada tres meses (considerar PET scan) si es negativo vigilancia, si es positiva se documento recurrencia – Tx

Si son recurrencias aisladas –valorar resecabilidad +/- Tx

Múltiples lesiones valorar Tx Qt/RT/ terapia de soporte.

Conclusiones

Hay algunas variaciones en las recomendaciones de seguimiento de las diferentes asociaciones oncológicas del mundo. De acuerdo con la información analizada, podemos

indicar a los pacientes que finalizaron un tratamiento con intento curativo para cáncer colorrectal, hacer una visita al médico para interrogatorio (se sugiere uno preestablecido) y exploración física cada cuatro meses los primeros dos años y cada seis meses del tercer al quinto años. En cada una de estas visitas se debe llevar medición sérica de antígeno carcinoembrionario. La TC de abdomen total (superior y pélvico) se debe solicitar cada año los primeros tres. Radiografía o TC de tórax se puede indicar cada año por tres años en pacientes de alto riesgo o sólo en caso de síntomas clínicos. Una colonoscopia basal, la primera de vigilancia al año de la primera, la siguiente tres años después y luego cada cinco años. El PET por ahora sólo se recomienda en situaciones especiales, no es un estudio rutinario.

Para el seguimiento se sugiere revisión clínica cada tres a seis meses por tres años y cada seis meses por los próximos dos años, ACE cada tres meses por tres años y TAC anual por tres años.

Bibliografía

1. Registro histopatológico de neoplasias malignas. México 2001.
2. Cancer Principles and Practice of Oncology. De Vita, Hellman, Rosenberg 2005.
3. Cancer Medicine. Holland-Frei 2006.
4. Educational Book p 290-4. ASCO 2005.
5. Pietra N, Sarli L, Costi R, *et al*. Role of Follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: A prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1127-1133.
6. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, *et al*. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:418-423.
7. Pfister DG, Benson AB 3rd, Somerfield MR: Clinical practice. Surveillance strategies after curative treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2375-2382.
8. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P: Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* CD002200, 2002
9. NCCN Clinical Practice Guidelines 2007.
10. MSKCC Current Practice. Follow-up. p 132.
11. Oncoguía de colon y recto de Cataluña 2003.
12. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Schrag D, *et al*. Association of hospital procedure volume and outcomes in patients with colon cancer at high risk for recurrence. *Ann Intern Med* 2003;139:649-657. Erratum in: *Ann Intern Med* 2004;140:1063.
13. McCall JL, Black RB, Rich CA, *et al*. The value of serum carcinoembryonic antigen in predicting recurrent disease following curative resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994;37:875-881.
14. Grossmann EM, Johnson FE, Virgo KS, *et al*. Follow-up of colorectal cancer patients after resection with curative intent-the GILDA trial. *Surg Oncol* 2004;13:119-124.
15. Educational Book p. 176. ASCO 2006.
16. Benson AB III, Desch CE, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, Minsky BD, *et al*. Update of ASCO colorectal cancer surveillance guidelines. *J. Clin. Oncol* 2000; 18(20):3586-8.
17. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, *et al*. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002;324(7341):813.
18. Chau I, Allen MJ, Cunningham D, Norman AR, Brown G, Ford HE, *et al*. The value of routine serum carcino-embryonic antigen measurement and computed tomography in the surveillance of patients after adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. *J. Oncol. Pract* 2004;22(8):1420-9.
19. Passman MA, Pommier RF, Vetto JT: Synchronous colon primaries have the same prognosis as solitary colon cancer. *Dis Colon Rectum* 1996;39:329-334.
20. Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI: Five-year Follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1995;130:1062-1067.
21. NCCN (Nacional Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines Oncology Versión 2006.
22. Desch CE, Benson AB 3rd, Somerfield MR, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, *et al*. Colorectal Cancer surveillance: 2005 update of American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2005;23:8512-9.
23. Gree Metlay JP, Proppert K, *et al*. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of intergroup 0089. *Ann Intern Med*

2002;136:261-269.

24. Macdonald JS Carcinoembryonic antigen screening: pos and cos Semin Oncol 1999;26:556-60.

25. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen C. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test to monitoring patients with resected colon cancer. JAMA 1993;270:943-7.

26. Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with no familial colorectal polyps. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ann Intern Med 1993;119:836-43.

27. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer. sistematic review and

meta-analysis of randomized trial. BMJ 2002;324:813.

28. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R, *et al.* Follow up after curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. BMC Cancer 2003;3:26.

29. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2002.

30. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Broks D, *et al.* Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force Colorectal Cancer. CA Cancer J Clin 2006;56:160-7.

Enfermedad recurrente a hígado en cáncer colorrectal

Recurrent disease to liver in colorectal cancer

Horacio Noé López Basave, Flavia Morales-Vásquez, Juan Manuel Ruiz Molina, Adolfo Fuentes Albuero, José Luis Barrera Franco.

*Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud

Resumen

El sitio más frecuente de recurrencia en cáncer colorrectal es el hígado, siendo además la principal causa de mortalidad. En Estados Unidos se reportan aproximadamente 12,000 muertes al año por esta condición clínica, donde la única opción potencialmente curativa para la metástasis hepática aislada es la cirugía.^{1,2,3,4}

La enfermedad hepática recurrente constituye un problema clínico ya que dos tercios de los pacientes con enfermedad metastásica hepática tendrán enfermedad extrahepática asociada.

Para los pacientes con enfermedad hepática aislada los tratamientos regionales pueden ser considerados como una alternativa a la quimioterapia sistémica.

Los manejos locales posibles son: la resección hepática, la ablación tumoral local con alcoholización, crioterapia o radiofrecuencia; la quimioterapia intraarterial, la quimioembolización y la radioterapia.

Palabras clave: enfermedad hepática, recurrencia, tratamiento quirúrgico.

Summary

The most common site of recurrence in colorectal cancer is the liver, besides being the leading cause of death. In the United States are reported approximately 12,000 deaths a year by this clinic condition, where the only potentially curative option for liver metastases isolation is the surgery proceeds.

The liver disease is a recurring clinical problem since two thirds of patients with metastatic disease will have extrahepatic liver disease associated.

For patients with isolated liver disease, regional treatments can be considered as an alternative to systemic chemotherapy.

The possible local managements are: liver resection, local tumor ablation with alcohol, cryotherapy or radiofrequency; intraarterial chemotherapy, the chemoembolization and radiotherapy.

Keywords: liver disease, recurrence, surgical treatment

Biopsia de confirmación

La confirmación histológica de la enfermedad metastásica es fundamental, sin embargo dependerá de los estudios de imagen, del riesgo de sangrado, de la accesibilidad de la lesión, las opciones y habilidad de técnicas disponibles, por ejemplo la biopsia percutánea con aguja fina es un procedimiento seguro.^{1,5,6}

Manejos locales

La ablación tumoral local con alcoholización, la crioterapia o la radiofrecuencia; se han evaluado en diferentes centros y los reporte indican que el control de las lesiones metastásicas hepáticas por estas alternativas no son tan efectivos como la resección quirúrgica.

En el caso específico de la radiofrecuencia se registran mayores índices de recaída cuando se compara con la resección

84% vs. 52%; la mejor indicación para emplearla es en lesiones idealmente menores de 3.5 cm irreseccables por ubicación o condición médica del paciente.

Cirugía hepática

De todos los procedimientos locales la resección quirúrgica, en pacientes con enfermedad metastásica confinada al hígado es la única opción curativa, con tasas de supervivencia libre de recaída de 30% en promedio (24-58%) a cinco años.^{1,7}

Aunque los criterios para la resección hepática se han ido modificando debido a la emergencia de una terapia sistémica cada día más efectiva, al momento sólo el 20% de los pacientes son susceptibles de resección curativa, la mayoría no son candidatos por el tamaño tumoral, la localización, la multifocalidad, o una reserva hepática inadecuada.

La selección del paciente para resección hepática

Aun cuando no existen reglas universalmente aceptadas, los pacientes que más se benefician de la resección quirúrgica, son aquellos sin enfermedad extrahepática metastásica, con

Correspondencia: Dr. Horacio Noé López Basave. Instituto Nacional de Cancerología. Av. San Fernando 22, Col. Sección XVI, C.P. 14080, México, D.F. México. Teléfono 56280400 Ext.120. Fax: 56280400. E-mail: lobohnoe@gmail.com

cuatro o menos lesiones, sin datos de irreseccabilidad y buen estado funcional.

Los datos de irreseccabilidad son el compromiso de la arteria hepática, la porta o el conducto biliar mayor; la enfermedad hepática extensa > de seis segmentos o las tres venas hepáticas comprometidas y una reserva hepática inadecuada post-resección.

Contraindicaciones para la resección quirúrgica

No existen contraindicaciones absolutas, sin embargo se han ido estableciendo algunas con base en reportes de estudios retrospectivos. En una revisión de 856 casos identificaron que: pacientes con más de tres lesiones, distribución bilobar, situaciones dónde no fuera posible dar un margen de 1 cm, en pacientes con metástasis en ganglios de la porta y en aquellos con metástasis de origen no colorrectal, no había beneficio de la resección quirúrgica^{8,9}; sin embargo, existen reportes aislados dónde se resecaron más de cuatro lesiones o lesiones bilobares con tasa de supervivencia de 37%, similares a las de pacientes con pocas lesiones o unilobares,¹⁰ en otra revisión se reporta una supervivencia de 14% en aquellos pacientes con nueve a 20 lesiones resecadas.¹¹

Otro reporte dónde se combina resección y radiofrecuencia la supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia fueron de 58 y 30 %, demostrando que la terapia combinada con fue superior a la cirugía sola.¹²

En cuanto al margen se ha demostrado que no existen diferencias sí éste es de uno a cuatro, cuatro a nueve o mayor de 10 mm, sólo el margen positivo tiene pobre pronóstico y alta tasa de recurrencia.¹³

Otra contraindicación para la resección hepática es la presencia de metástasis linfáticas en la porta, ya que indica enfermedad sistémica que no puede ser suficientemente tratada quirúrgicamente, sin embargo, el trabajo de Jaeck y cols. demostró que aunque la resección completa de la enfermedad portal no proporcionaba beneficio en la supervivencia a cinco años, sí se mostraba un impacto favorable de 19% en la supervivencia a los tres años, siendo de mejor pronóstico sí se encontraba la enfermedad limitada a la porta, con un incremento de la supervivencia hasta de un 38 % y pronóstico desfavorable en caso de enfermedad a nivel de la arteria hepática con una supervivencia nula.¹⁴

Otros reportes señalan supervivencias de 12% a cinco años en pacientes sometidos a resección hepática con ganglios a nivel portal positivos.¹⁵

Pacientes candidatos a laparoscopia preoperatoria

Después de la confirmación histológica de la enfermedad, de evaluar al paciente, de descartar criterios de irreseccabilidad e identificar un buen estado funcional; es importante considerar que existen pacientes de Alto Riesgo para enfermedad extrahepática oculta cuando cumplen dos o más de los siguientes criterios:

- Tumor primario con ganglios positivos
- Intervalo libre de enfermedad menor de 12 meses
- Enfermedad hepática múltiple en estudios de imagen
- ACE mayor de 200 ng/mL
- Tamaño del tumor mayor de 5 cm por estudio de imagen

Estos pacientes son candidatos a una laparoscopia preoperatoria, que permita una mejor selección, antes del procedimiento de resección quirúrgica.

Tomografía con emisión de positrones (PET)

El PET puede identificar enfermedad extrahepática oculta, permitiendo la selección adecuada de los pacientes a resección,^{1,16,17} en una serie de pacientes con aparente enfermedad hepática localizada, se encontró 20% de enfermedad extrahepática no sospechada.^{6,17}

Sin embargo, el valor del PET sobre otros métodos de diagnóstico convencionales es incierto debido a que no hay estudios aleatorizados, sólo retrospectivos en dónde se ha demostrado su superioridad.¹⁸

La administración de quimioterapia disminuye la sensibilidad del PET, ya que disminuye la actividad metabólica del tumor. En una serie el 37 % de las metástasis no fueron detectadas en pacientes sometidos a quimioterapia contra sólo el 23% de los pacientes que no habían recibido quimioterapia.¹⁹

Cuando el paciente tiene más de cuatro metástasis, sospecha radiográfica de invasión linfática portal, o enfermedad bilobar, se sugiere el inicio de quimioterapia sistémica seguido de reevaluación quirúrgica.

Si se selecciona la quimioterapia preoperatoria, la evaluación deberá hacerse cada seis semanas y realizarse la cirugía tan pronto como las metástasis sean resecables.

Momento de la hepatectomía en pacientes que presenta enfermedad hepática metastásica en el momento del diagnóstico inicial

Un punto controversial en el manejo, es el momento ideal de la resección hepática en pacientes con metástasis hepáticas en el diagnóstico inicial. Algunos reportes indican un pobre pronóstico en aquellos pacientes con enfermedad hepática micro-metastásica.^{20,21} En teoría el retraso de la cirugía hepática por tres o seis meses, permitiría una mejor selección de los pacientes ya que la metastasectomía hepática podría ser curativa.

El retardo en la resección no incrementa el riesgo de los pacientes de llegar a ser irreseccables²² aunque esto incrementa el volumen de hígado resecado. Una opción potencial es hacer radiofrecuencia al momento de la cirugía inicial, sin embargo la resección quirúrgica sigue siendo superior.²³

La resección simultánea del primario y la enfermedad metastásica es claramente preferible desde el punto de vista del paciente.^{22,24,25}

En un reporte de 91 pacientes, 39 fueron sometidos a resección en un solo procedimiento quirúrgico.²⁶ La supervivencia a

uno, tres y cinco años fue de 86, 68 y 53 %, mientras que las tasas de supervivencia reportadas en pacientes similares fueron de 64, 20 y 16 %. Durante el seguimiento 28 pacientes recurrieron (72 %), 20 (51%) con compromiso hepático. En un análisis multivariado el único factor predictor de menor supervivencia fue la histología pobremente diferenciada o mucinosa.

Por la incidencia de 3 a 5 % de segundos primarios sincrónicos de cáncer colorrectal, es necesario que los pacientes sean sometidos a una colonoscopia completa antes del tratamiento quirúrgico planeado.

Puntualizando; cuando la enfermedad es sincrónica al momento del diagnóstico la resección se deberá realizar durante la intervención primaria, de no ser factible en ese momento se puede realizar a las seis u ocho semanas posteriores.

El modelo de decisión ONCOSURGE

En un afán de responder a la necesidad de la mejor selección del paciente y del tratamiento Poston y cols. publicaron, en 2005, un programa de computación desarrollado para elegir la mejor opción de manejo del paciente con metástasis hepática de origen colorrectal llamado ONCOSURGE MODEL,²⁷ emplean el RAND de la Universidad de California en los Ángeles (UCLA), el cual ha evaluado otras terapias y procedimientos médicos, integra literatura con evidencia clínica y un consenso basado en la categorización de las opciones terapéuticas por un panel de expertos para casos específicos.²⁸ En un panel de expertos en oncología, radiología y cirugía de hígado se tuvieron las siguientes recomendaciones, mismas que se incorporaron a un modelo matemático:

La resección es apropiada si con estudios de imagen se delimitan los márgenes adecuados. Sí no hay compromiso linfático portal, con cuatro lesiones o menos en un solo lóbulo.

Para pacientes con más de cuatro lesiones o enfermedad bilobar, la resección está indicada posterior a quimioterapia neoadyuvante con la finalidad de lograr la reducción de las lesiones.

El esquema de quimioterapia recomendado es 5FU+ irinotecan u oxaliplatino.

La quimioterapia posoperatoria es considerada para pacientes resecados en forma completa, el beneficio se considera incierto. Este modelo no toma en cuenta la utilidad del bevacizumab mismo que se sabe adiona beneficios a los esquemas con irinotecan y oxaliplatino.

Tratamiento sistémico de inducción

Con el advenimiento de tratamiento sistémico más efectiva, se han descrito tasas de resecabilidad de 3.3-22%, en pacientes considerados previamente como irresecables con tasas de supervivencia de 30 al 35 %.²⁹ Sin embargo, la toxicidad

reportada por los pacientes que recibieron previamente oxaliplatino o irinotecan neoadyuvante ha disminuido el entusiasmo por su empleo.

En una revisión de 701 pacientes sometidos a tratamiento neoadyuvante con 5FU/leucovorin y oxaliplatino o irinotecan por enfermedad considerada irresecable, 13.5% se hicieron resecables, y la principal causa de irresecabilidad fue la enfermedad extrahepática.³⁰

A pesar de que este abordaje se relaciona con una larga supervivencia en pacientes con enfermedad localizada al hígado, los criterios óptimos de selección, el esquema específico, duración de la neoadyuvancia y el mejor momento para llevar a cabo la cirugía en pacientes con enfermedad sincrónica no ha sido determinado, lo único claro es que la quimioterapia por sí sola no es curativa a pesar de respuestas radiográficas de hasta 83%, debido a que a pesar de la respuesta aparente en los estudios se encuentra tumor viable.³¹

El empleo de bevacizumab de manera neoadyuvante puede asociarse a infección de la herida, sangrado, retraso en la regeneración hepática y al menos deberán de pasar entre seis y ocho semanas desde la administración de bevacizumab hasta la resección hepática electiva.³²

Existe una serie que reporta las resecciones hepáticas en promedio a los 54 días de la última dosis de bevacizumab, sin reporte de sangrado o retardo en la cicatrización.³³

Toxicidad hepática por irinotecan/oxaliplatino

Se tiene reporte del incremento en la incidencia de esteatosis y daño vascular hepático en pacientes tratados preoperatoriamente con esquemas que contengan irinotecan y oxaliplatino.^{34,35,36}

Un reporte compara 365 casos con esteatosis vs. 160 sin esteatosis, en el primer caso 66% habían sido expuestos a quimioterapia. La mortalidad fue mayor en pacientes con marcada esteatosis, ya que esto se asoció como factor predictor independiente de complicaciones perioperatorias infecciosas.³⁷

Otros estudios señalan anomalías sinusoidales similares a la enfermedad veno-oclusiva, principalmente en pacientes que habían recibido oxaliplatino.³⁸

La esteatohepatitis ha sido observada en pacientes con índice de masa corporal alto, lo cual puede explicar porque la esteatohepatitis es reportada con más frecuencia en estudios de Estados Unidos,³⁹ mientras que las lesiones vasculares son más observadas en pacientes tratados en Europa.^{35,36,40,41,42}

Una cuestión sin resolver es saber sí los cambios posquimioterapia incrementan los riesgos para morbilidad o mortalidad perioperatoria. En la mayoría de los estudios los cambios vasculares posquimioterapia (predominantemente dilatación sinusoidal), no han sido asociados con un incre-

mento en la morbimortalidad perioperatoria.³⁸ En cambio la esteatohepatitis especialmente reportada con irinotecan ha sido asociada con altas tasas de mortalidad perioperatoria.³⁸ Otros sugieren que la administración de más de 12 ciclos de quimioterapia predispone al paciente a un alto riesgo de reoperación y largas estancias hospitalarias.³⁶

Estos hallazgos han conducido a algunos clínicos a abogar por una biopsia hepática posterior a quimioterapia neoadyuvante con irinotecan u oxaliplatino, particularmente en pacientes obesos.³⁵ Otros han recomendado modificaciones en el manejo estándar de los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.³⁹ Para bajo riesgo, es decir aquellos pacientes potencialmente resecables, la cirugía, más que la quimioterapia neoadyuvante deberá ser preferida seguida por quimioterapia posoperatoria. Para aquellos que tienen alto riesgo; es decir resecables de forma limítrofe, o irresecables, la duración de la quimioterapia deberá ser limitada a valoración de respuesta radiológica frecuentemente (en intervalos de seis semanas) y la cirugía deberá realizarse tan pronto como la metástasis llegue a ser claramente resecable.

Quimioterapia preoperatoria hepática intraarterial

El beneficio de la aplicación de la quimioterapia intraarterial hepática sobre quimioterapia sistémica, no es claro. La racional es que teóricamente el 95% de la irrigación del hígado está dada por la arteria hepática garantizando que los agentes de quimioterapia penetran de manera más uniforme y a mayores concentraciones; por otra parte, el tamaño de la arteria hepática permite con facilidad su cateterización. El empleo de este recurso es complejo y conlleva morbilidades serias. Existen pocos estudios, la mayoría con pocos pacientes y sólo fase II, únicamente dos pequeños trabajos muestran beneficio en la supervivencia; la mayoría de los estudios no muestra beneficio. En una serie 22 pacientes recibieron quimioterapia intraarterial y posteriormente resección, 10 de 18 pacientes tuvieron resección completa, sin embargo 15 de 18 desarrollaron recurrencia a 17 meses y otros tres murieron por otras causas.⁴³

Es indudablemente un recurso terapéutico, cuyo empleo requiere de mayor evaluación, sobre todo con la introducción de los nuevos agentes de tratamiento sistémico.

Metástasis reseçadas incompletamente

La criocirugía y la radiofrecuencia son una opción en los casos dónde las metástasis hepáticas de origen colorrectal han sido reseçadas en forma incompleta o en aquellas lesiones pequeñas que no son accesibles quirúrgicamente siendo mayor la supervivencia que la quimioterapia sola.

Terapia posterior a la resección de metástasis hepáticas

Como se anotó previamente hay un claro beneficio en la sobrevida de los pacientes con metástasis limitadas al hígado completamente reseçadas. El beneficio de la terapia

regional o sistémica después de la metastasectomía es menos seguro.

Quimioterapia sistémica

Un limitado número de estudios ha explorado el beneficio de la quimioterapia sistémica basada en 5FU seguido a la resección de las metástasis hepáticas, sin una evidencia clara de beneficio en la sobrevida.^{44,45}

Dos estudios aleatorizados fueron iniciados en 1990, (The French FFCD 9002 y EORTC/NCIC) pero ambos fueron cerrados prematuramente por el lento reclutamiento.^{45,46} El único estudio publicado con 173 de 200 pacientes planeados a seis meses con quimioterapia posoperatoria con 5FU y leucovorin (ambas drogas administradas por cinco días consecutivos una vez por mes) versus sólo observación. Demostró una mejor sobrevida libre de progresión a cinco años (34 vs. 27%) sin beneficio en la supervivencia global.⁴⁵

Es importante, no obstante evaluar el beneficio de esta quimioterapia posmetastasectomía hepática con regímenes que incorporen nuevos agentes.⁴⁶

Quimioterapia regional

Quimioterapia intraarterial hepática (QIAH) sola

Con base en la racional que sustenta la quimioterapia intraarterial, resulto atractivo evaluarla en forma posoperatoria después de metastasectomía.

A pesar de datos alentadores iniciales por pequeños estudios aleatorizados^{48,49} los estudios controlados y con mayor número de pacientes fueron desalentadores. En un estudio Americano multicéntrico, los pacientes fueron aleatorizados a resección sola vs. resección más QIAH; sin embargo, los resultados fueron insuficientes para demostrar la utilidad de la terapia adyuvante con esta modalidad.⁵⁰ Más tarde un estudio Alemán fue cerrado cuando un análisis interino sugirió resultados pobres, dado que tanto la supervivencia como el tiempo a la progresión fueron similares para ambos grupos 35 vs. 41 meses y 14.2 vs. 13.7 meses respectivamente.⁵¹

Se tuvo la observación de que muchos de estos pacientes presentaron falla sistémica, lo que sugiere encaminar esfuerzos que permitan combinar el manejo regional con la quimioterapia sistémica basada en nuevos agentes.

Quimioterapia hepática intraarterial (QHIA) más terapia sistémica

Esta modalidad de tratamiento fue evaluada en un estudio multicéntrico que aleatorizó pacientes completamente resecados a observación vs. combinación de QHIA, FUDR y 5FU en infusión seguido a la resección. Desafortunadamente sólo 109 pacientes fueron reclutados durante nueve años.²⁶ El análisis final, estuvo limitado a 75 pacientes (30 del grupo tratado y 45 del grupo control) sin beneficio en sobrevida global y con discreto beneficio en el periodo libre de enfermedad.

Un abordaje diferente fue evaluado en 156 pacientes con cáncer colorrectal aleatorizados a recibir seis meses de terapia sistémica con 5FU modulado con leucovorin por seis vs. QIAH con FUDR más quimioterapia sistémica con 5FU y leucovorin seguido de la resección de las metástasis hepáticas⁵². La terapia combinada se asoció a una mejor supervivencia a dos años (86 vs. 72 %) y dos años libres de recurrencia hepática (90 vs. 60%).⁵²

Un reporte de este estudio 10 años más tarde sugirió que el beneficio podría ser limitado al subgrupo de pacientes con alto riesgo de recurrencia posterior a la resección sola.⁵³ Empleando la escala clínica definida por Fong y cols., donde se asigna un punto por cada uno de los siguientes hallazgos: ganglio primario positivo, intervalo libre del primario a la metástasis < de 12 meses, más de una metástasis hepática, tumor hepático > de 5 cm y nivel de ACE > de 200ng/mL,⁵⁴ los resultados no fueron diferentes entre la terapia combinada vs. sólo cirugía, para los pacientes con un puntaje de 0 a dos: la mediana de supervivencia fue de 83 meses en ambos grupos. Sin embargo, los resultados fueron significativamente mejores con terapia combinada en aquellos con un puntaje de tres a cinco cuya mediana de supervivencia fue de 60 vs. 38 meses. La supervivencia a 10 años de 39 vs. 16 %. Estas series demuestran como podemos beneficiar a algunos pacientes con una resección óptima en un centro de referencia y que la terapia regional pueden mejorar la tasa de control de las metástasis hepáticas.

Estudios recientes han explorado regímenes que combinan QIAH e Irinotecan u Oxaliplatino intravenoso.^{55,56} A pesar de que los resultados iniciales son promisorios, se requiere desarrollar ensayos clínicos.

El ensayo NSABP C09 compara el empleo de Capecitabine más oxaliplatino sólo o alternando QIAH-FUDR posterior a la resección de las metástasis hepáticas.

El uso rutinario de la QHIA no ha ganado aceptación. La colocación del puerto para la QIAH incrementa la complejidad de la cirugía y de quimioterapia locoregional, se reporta que en algunas series sólo 19 % de los pacientes aleatorizados recibieron quimioterapia regional más sistémica completando el curso del tratamiento prescrito.⁵²

El procedimiento de QIAH es complejo y costoso, el incremento en la efectividad de la quimioterapia sistémica podría limitar su uso posterior a la resección hepática.

QIAH más otros abordajes locales

Otros autores han probado la QIAH con FUDR basada en quimioterapia en conjunto con detumorcización parcial de las metástasis hepáticas ya sea vía resección quirúrgica o con criocirugía, sin embargo los resultados se encuentran pendientes, por lo que el empleo de QIAH deberá ser considerado como un procedimiento bajo investigación.⁵⁷

Infusión de la vena porta

Pese al riesgo de esclerosis biliar por la QIAH con FUDR, la administración dentro de la vena porta ha sido explorado como una alternativa. La racional está basada sobre la observación de que en contraste a metástasis clínicamente detectables, las cuales son irrigadas a merced de la arteria hepática, en cambio la irrigación de las micrometástasis depende de la vena porta, por lo que la infusión de la vena porta (IVP) lleva una ventaja significativa de exposición regional. Sin embargo, se requiere de una cuidadosa evaluación a través de ensayos clínicos para determinar el impacto de su empleo en esta circunstancia clínica.

Re-resección de metástasis hepáticas

Dado el caso de recurrencia local, limitada al hígado, la re-resección quirúrgica es una opción aceptable, y se deberán observar las mismas indicaciones y cuidados recomendados para la resección inicial.

Conclusiones

La resección quirúrgica de las metástasis deberá realizarse preferentemente siempre que sea posible, sobre otras estrategias.

La resección es apropiada si se delimitan los márgenes adecuados. Sí no hay compromiso portal, con cuatro lesiones o menos en un solo lóbulo.

Para pacientes con más de cuatro lesiones o enfermedad bilobar, la resección está indicada posterior a quimioterapia neoadyuvante sí redujeron las lesiones.

En caso de pacientes de alto riesgo para enfermedad extrahepática se deben evaluar cuidadosamente con examen físico, determinación de pruebas de funcionamiento hepático, antígeno carcinoembrionario, colonoscopia completa, TAC o PET, e incluso laparoscopia.

Los otros recursos terapéuticos deben emplearse sólo dentro de ensayos clínicos

Bibliografía

1. Fernandez, FG, Drebin, JA, Linehan, DC, *et al.* Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004;240:438.
2. Abdalla, EK, Vauthey, JN, Ellis, LM, *et al.* Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239:818.
3. Pawlik, TM, Scoggins, CR, Zorzi, D, *et al.* Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005;241:715.
4. Choti, MA, Sitzmann, JV, Tiburi, MF, *et al.* Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235:759.
5. Hughes, KS, Simon, R, Songhorabodi, S, Adson, MA. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986;100:278.
6. Jamison, RL, Donohue, JH, Nagorney, DM, *et al.* Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. *Arch Surg* 1997;132:505.
7. Steele, G Jr, Bleday, R, Mayer, RJ, *et al.* A prospective evaluation of hepatic resection for colorectal carcinoma metastases to the liver: Gastrointestinal Tumor Study Group Protocol 6584. *J Clin Oncol* 1991;9:1105.
8. Khatri, VP, Petrelli, NJ, Belghiti, J. Extending the frontiers of surgical therapy for

Tabla 1 Flujograma de manejo propuesto de acuerdo con la Universidad de California.

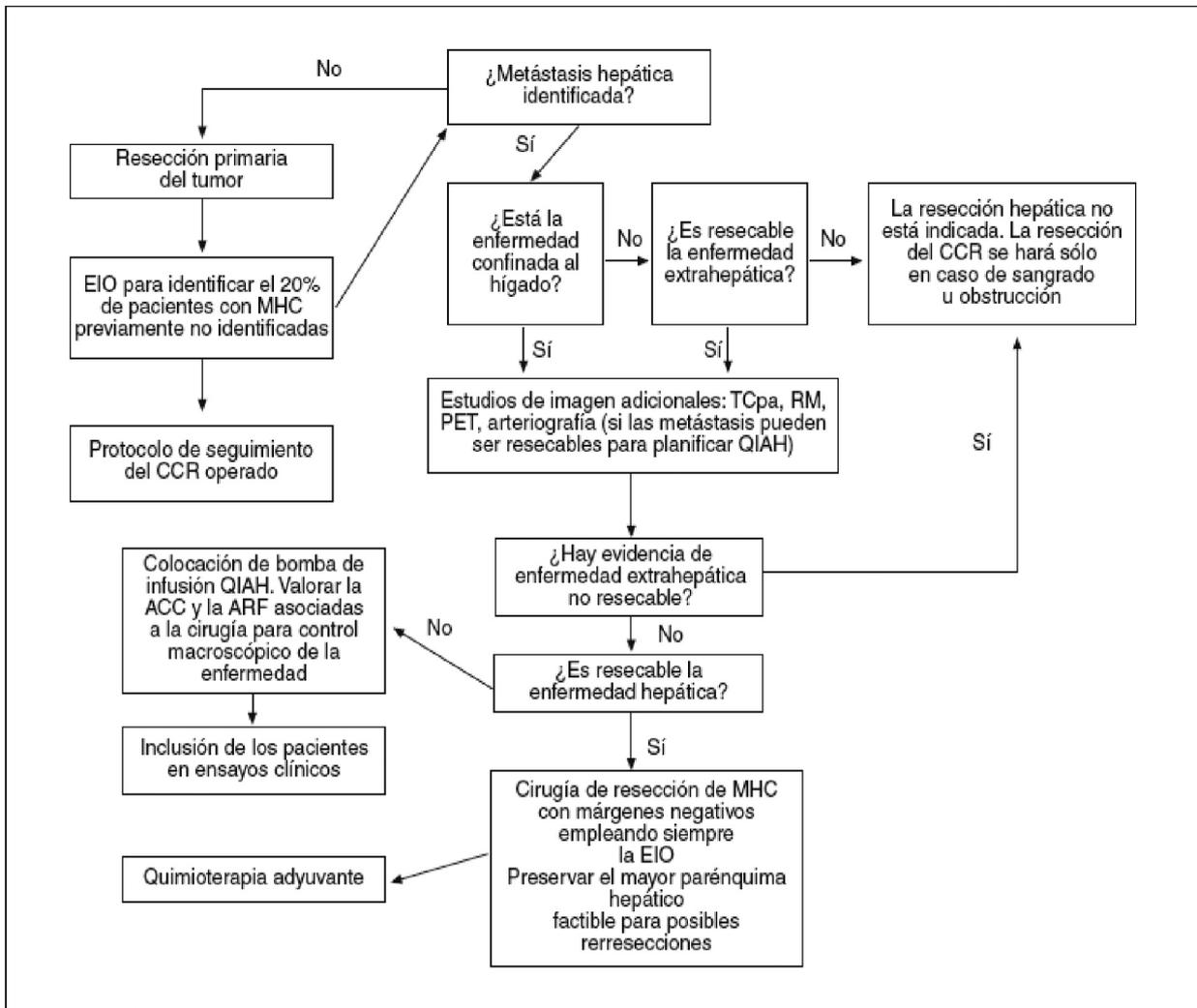


Fig. 1. Algoritmo de actuación en el Departamento de Cirugía de la Universidad de California San Francisco. MHC: metástasis hepáticas de origen colorrectal; CCR: carcinoma colorrectal; TCpa: tomografía computarizada tras portografía arterial; RM: resonancia magnética; PET: tomografía por emisión de positrones; EIO: ecografía intraoperatoria; QIAH: quimioterapia intraarterial hepática; ACC: ablación con criocirugía; ARF: ablación con radiofrecuencia.

hepatic colorectal metastases: is there a limit? J Clin Oncol 2005;23:8490.

9. Hughes, KS, Simon, R, Songhorabodi, S, Adson, MA. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. Surgery 1986;100:278.
 10. Bolton, JS, Fuhrman, GM. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. Ann Surg 2000;231:743.
 11. Weber, SM, Jarnagin, WR, DeMatteo, RP, et al. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. Ann Surg Oncol 2000;7:643.
 12. Pawlik, TM, Abdalla, EK, Ellis, LM, et al. Debunking dogma: Surgery for four or more colorectal liver metastases is justified. J Gastrointest Surg 2006; 10:240.
 13. Pawlik, TM, Scoggins, CR, Zorzi, D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. Ann Surg 2005; 241:715.
 14. Jaeck, D, Nakano, H, Bachellier, P, et al. Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. Ann Surg Oncol 2002;9:430.
 15. Nordlinger, B, Vaillant, JC, Guiguet, M, et al. Survival benefit of repeat liver resections for recurrent colorectal metastases: 143 cases. Association Francaise de Chirurgie. J Clin Oncol 1994;12:1491.

16. Ruers, TJ, Langenhoff, BS, Neeleman, N, et al. Value of positron emission tomography with [f-18]fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. J Clin Oncol 2002;20:388.
 17. Flamen, P, Hoekstra, OS, Homans, F, et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). Eur J Cancer 2001;37:862.
 18. Jamison, RL, Donohue, JH, Nagorney, DM, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. Arch Surg 1997;132:505.
 19. Akhurst, T, Kates, TJ, Mazumdar, M, et al. Recent chemotherapy reduces the sensitivity of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of colorectal metastases. J Clin Oncol 2005;23:8713.
 20. Scheele, J, Stang, R, Altendorf-Hofmann, A, Paul, M. Resection of colorectal liver metastases. World J Surg 1995; 19:59.
 21. Vogt, P, Raab, R, Ringe, B, Pichlmayr, R. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. World J Surg 1991;15:62.
 22. Minagawa, M, Yamamoto, J, Miwa, S, et al. Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastases. Arch Surg 2006;141:1006.
 23. Livraghi, T, Solbiati, L, Meloni, F, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases in potential candidates for resection: the "test-of-time approach".

- Cancer 2003;97:3027.
24. Nordlinger, B, Quilichini, MA, Parc, R, *et al.* Hepatic resection for colorectal liver metastases. Influence on survival of preoperative factors and surgery for recurrences in 80 patients. *Ann Surg* 1987;205:256.
 25. Minagawa, M, Yamamoto, J, Miwa, S, *et al.* Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastases. *Arch Surg* 2006;141:1006.
 26. Kemeny, MM, Adak, S, Gray, B, *et al.* Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy-an intergroup study. *J Clin Oncol* 2002;20:1499.
 27. Poston, GJ, Adam, R, Alberts, S, *et al.* OncoSurge: A Strategy for Improving Resectability With Curative Intent in Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7125.
 28. Brook, RH, Chassin, MR, Fink, A, *et al.* A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies. *Int J Technol Assess Health Care* 1986;2:53.
 29. Delaunoy T, Alberts SR, Sargent DJ, *et al.* Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. *Ann of Oncol* 2005;16:425-429.
 30. Adam R, Avisar E, Ariche A, *et al.* Five-Year Survival Following Hepatic Resection After Neoadjuvant Therapy for Nonresectable Colorectal (liver) Metastases. *Ann of Sur Oncol* 2001 ; 8(4) : 347-353.
 31. Benoist, S, Brouquet, A, Penna, C, *et al.* Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006;24:3939.
 32. Ellis, LM, Curley, SA, Grothey, A. Surgical resection after downsizing of colorectal liver metastasis in the era of bevacizumab. *J Clin Oncol* 2005;23:4853.
 33. Michael, M, vanCutsem, E, Kretschmar, A, *et al.* Feasibility of metastasectomy in patients treated with bevacizumab in first-line mCRC - Preliminary results from the First Beat study (abstract). *J Clin Oncol* 2006;24:151s.
 34. Adam, R, Delvart, V, Pascal, G, *et al.* Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240:644.
 35. Fernandez, FG, Ritter, J, Goodwin, JW, *et al.* Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2005;200:845.
 36. Aloia, T, Sebagh, M, Plasse, M, *et al.* Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:4983.
 37. Kooby, DA, Fong, Y, Suriawinata, A, *et al.* Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 2003;7:1034.
 38. Vauthey, JN, Pawlik, TM, Ribero, D, *et al.* Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:2065.
 39. Bilchik, AJ, Poston, G, Curley, SA, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol* 2005;23:9073.
 40. Kooby, DA, Fong, Y, Suriawinata, A, *et al.* Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 2003;7:1034.
 41. Rubbia-Brandt, L, Audard, V, Sartoretto, P, *et al.* Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15:460.
 42. Karoui, M, Penna, C, Amin-Hashem, M, *et al.* Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2006;243:1.
 43. Meric, F, Patt, YZ, Curley, SA, *et al.* Surgery after downstaging of unresectable hepatic tumors with intra-arterial chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2000;7:490.
 44. Lopez-Ladron, Salvador, JU, Bernabe, R, *et al.* Observation versus postoperative chemotherapy after resection of liver metastases in patients with advanced colorectal cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:373a.
 45. Mitry, E, Fields, A, Bleiberg, H, *et al.* Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection on metastases from colorectal cancer: a meta-analysis of two randomized trials (abstract). *J Clin Oncol* 2006;24:152s.
 46. Portier, G, Elias, D, Bouche, O, *et al.* Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006;24:4976.
 47. Taieb, J, Artru, P, Paye, F, *et al.* Intensive Systemic Chemotherapy Combined With Surgery for Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Phase II Study. *J Clin Oncol* 2005;23:502.
 48. Lygidakis, NJ, Ziras, N, Parissis, J. Resection versus resection combined with adjuvant pre- and post-operative chemotherapy—immunotherapy for metastatic colorectal liver cancer. A new look at an old problem. *Hepatogastroenterology* 1995;42:155.
 49. Asahara, T, Kikkawa, M, Okajima, M, *et al.* Studies of postoperative transarterial infusion chemotherapy for liver metastasis of colorectal carcinoma after hepatectomy. *Hepatogastroenterology* 1998;45:805.
 50. Kemeny, MM, Goldberg, DA, Browning, S, *et al.* Experience with continuous regional chemotherapy and hepatic resection as treatment of hepatic metastases from colorectal primaries. A prospective randomized study. *Cancer* 1985;55:1265.
 51. Lorenz, M, Muller, HH, Schramm, H, Gassel, HJ. Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases (Arbeitsgruppe Lebermetastasen). *Ann Surg* 1998;228:756.
 52. Kemeny, N, Huang, Y, Cohen, AM, *et al.* Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999;341:2039.
 53. Kemeny, NE, Gonen, M. Hepatic arterial infusion after liver resection. *N Engl J Med* 2005;352:734.
 54. Fong, Y, Fortner, J, Sun, RL, *et al.* Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309.
 55. Kemeny, N, *et al.* Phase I/II study of hepatic arterial therapy with floxuridine and dexamethasone in combination with intravenous irinotecan as adjuvant treatment after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3303.
 56. Alberts, SR, Mahoney, MR, Donohue, J, *et al.* Systemic capecitabine and oxaliplatin administered with hepatic arterial infusion (HAI) of floxuridine following complete resection of colorectal metastases confined to the liver: a North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) phase II Intergroup trial (abstract). *J Clin Oncol* 2006;24:152s.
 57. Weaver, ML, Atkinson, D, Zemel, R. Hepatic cryosurgery in treating colorectal metastases. *Cancer* 1995;76:210.

Metástasis pulmonares secundarias a cáncer colorrectal

Lung metastases secondary to colorectal cancer

Rafael Padilla Longoria*+, Claudio Golfier Rosete*, Fernando Quijano Orvañanos*, Ángel Martínez Munive*, Horacio Montañez Ramírez*.

+ *Escuela Médico Naval, Armada de México*, * *Centro de Cáncer del Centro Médico ABC*

Resumen

De 10 al 25% de los pacientes con cáncer colorrectal (CCR) primario tienen metástasis a distancia al momento del diagnóstico. La mitad de los enfermos con CCR desarrollarán enfermedad metastásica a pesar de tratamiento multimodal eficiente y 15% de los pacientes sometidos a resección curativa del tumor primario en colon y recto, desarrollarán metástasis pulmonares.

Por tanto, distinguimos dos poblaciones de pacientes con metástasis pulmonares secundarias a CCR, la primera con enfermedad sincrónica pulmonar y colorrectal al momento del diagnóstico y la segunda de enfermos que desarrollarán enfermedad metastásica pulmonar posterior al tratamiento eficiente del tumor primario.

Palabras clave: enfermedad pulmonar, recurrencia, tratamiento quirúrgico

Summary

At the time of diagnosis, 10 to 25% of patients with colorectal cancer (CRC), have primary distant metastases. Half of patients with CRC develop metastatic disease despite treatment multimodal efficient and 15% of patients undergoing curative resection of the primary tumor in the colon and rectum, developed lung metastases.

Therefore, we distinguish two populations of patients with lung metastases secondary to CRC, the first synchronous with lung and colorectal disease at the time of diagnosis and the second of patients who developed metastatic lung disease after treatment efficient primary tumor.

Keywords: lung disease, recurrence, surgical treatment

La enfermedad sincrónica se debe tratar con terapia sistémica (Ver Capítulo de Enfermedad diseminada) y locorregional correspondiente. La cirugía metastásica puede jugar un papel ante estabilización de la enfermedad pulmonar o ante evidencia de respuesta al tratamiento sistémico.

El papel de la cirugía metastásica pulmonar en CCR ha sido estudiado, primordialmente en el subgrupo de pacientes que desarrollan enfermedad secundaria pulmonar posterior al tratamiento eficiente del primario.

La primera metastasectomía pulmonar de primario colorrectal fue informada por Blalock en 1944, y es a partir de entonces más de 60 series describen medianas de supervivencia de más de 30% a cinco años y más de 20% a 10 años en grupos bien seleccionados de pacientes.

Al día de hoy no existe evidencia de nivel 1 que nos permita unificar los criterios de selección para metastasectomía pulmonar en CCR. Los criterios más frecuentemente utilizados para discernir grupos de beneficio de este procedimiento

incluyen: número de metástasis, intervalo libre de recurrencia, uni o bilateralidad, velocidad de duplicación, presencia o ausencia de enfermedad ganglionar mediastinal y niveles de antígeno carcinoembrionario (ACE).

En el intento de obtención de evidencia de nivel 2-3 encontramos las siguientes dificultades: puntos de corte no unificados para el análisis de intervalos libres de enfermedad, contaminación y puntos de corte diversos en el análisis del número de metástasis, criterios poco eficientes para la medición de la velocidad de duplicación. La única variable que consistentemente en todas las series se traduce en un pronóstico más favorable es la resección completa de toda la enfermedad metastásica. De tal forma, la cirugía metastásica pulmonar debe ser llevada al cabo a través de procedimientos abiertos y no video asistidos, ya que la posibilidad de omitir depósitos secundarios y dejar enfermedad residual es significativamente mayor en esta última.

Asimismo, se sugiere que el pronóstico es mejor cuando existe: mayor intervalo libre de recurrencia, menor número de metástasis, velocidades de crecimiento más lentas, menor volumen tumoral, ausencia de enfermedad ganglionar, cifras de ACE menores. Sin embargo, no podemos establecer puntos de corte eficiente para cada una de estas variables.

Correspondencia: Dr. Rafael Padilla Longoria. "Centro de Cáncer del Centro Médico ABC". Sur 136 #116-201, Torre Donald MacKenzie Col. Las Américas C.P. 01120. Delegación Gustavo A. Madero, México, D.F. Teléfono y Fax: 5273 6615. Email: padillarafeal@yahoo.com.mx

Por lo anterior, la cirugía metastásica pulmonar en CCR únicamente se recomienda en pacientes que tengan primario controlado o potencialmente controlable, con probabilidad de resección de toda la enfermedad metastásica y cuyo riesgo médico y reserva cardiopulmonar permita un procedimiento que con frecuencia involucra ambos hemitórax.

Bibliografía

1. Niederhuber JE: Colon and rectum cancer. Patterns of spread and implications for workup. *Cancer* 1993;71(12 Suppl):4187.
2. Kindler HL, Shulman KL. Metastatic colorectal cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2001;2:459.
3. Obrand DI, Gordon PH. Incidence and patterns of recurrence following curative resection for colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1997;40:15.
4. Okumura S, Kondo H, Tsuboi M. Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: Experiences with 159 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:867.
5. Blalock A: A recent advance in surgery *N Engl J Med* 1944;231:261.
6. McAfee MK, Allen MS, Trastek VF. Colorectal lung metastases: Results of surgical excision. *Ann Thorac Surg* 1992;53:780.
7. McCormack PM, Ginsberg RJ. Current management of colorectal metastases to lung. *Chest Surg Clin N Am* 1998;8:119.
8. Zink S, Kayser G, Gabius HJ. Survival, disease-free interval, and associated tumor features in patients with colon/rectal carcinomas and their resected intrapulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:908.
9. Saito Y, Omiya H, Kohno K. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma. A prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:1007.
10. Shimul S, Riad H, Wigdan AS. Surgical Resection of Hepatic and Pulmonary Metastases from Colorectal Carcinoma. *J Am Coll Surg* 2006;202:3.
11. Miller G, Biernacki P, Kemeny N. Outcomes after Resection of Synchronous or Metachronous Hepatic and Pulmonary Colorectal Metastases. *J Am Coll Surg* 2007;205:2.
10. McCormack PM, Burt ME, Bains MS. Lung resection for colorectal metastases. 10-year results. *Arch Surg* 1992;127:1403.
11. Ike H, Shimada H, Ohki S. Results of aggressive resection of lung metastases from colorectal carcinoma detected by intensive follow-up. *Dis Colon Rectum* 2002;45:468.
12. Sakamoto T, Tsubota N, Iwanaga K. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. *Chest* 2001;119:1069.
13. Rena O, Casadio C, Viano F. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: Factors influencing prognosis Twenty-year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:906.
14. Inoue M, Kotake Y, Nakagawa K. Surgery for pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2000;70:380.
15. Wang CY, Hsie CC, Hsu HS, *et al.* Pulmonary resection for metastases from Colorectal adenocarcinomas. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2002;65:15.

Recurrencia pélvica

Pelvic recurrence

Juan Manuel Ruiz Molina, Horacio Noé López Basave, Adolfo Fuentes Alburo, Herrera Gómez

* Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud.

Resumen

Los problemas del tratamiento oncológico en relación con el cáncer colorrectal (CCR) después de un tratamiento inicial con intento curativo, van en direcciones múltiples, una de ellas tal vez la más importante, es la aparición de enfermedad objetiva que representa técnicamente recurrencia, en un paciente que estaba ya con un periodo libre de enfermedad de al menos seis meses, la recurrencia puede ser particularmente a hígado y pulmón, así como a hueso y otras localizaciones de la economía, y al sitio de origen del tumor, conocida como recaída local (RL)¹ en este apartado trataremos acerca de las RL a la pelvis y de su tratamiento, básicamente del carcinoma de origen rectal que por su ubicación en la pelvis representa un problema de muchas aristas

La literatura universal describe una frecuencia de RL en pacientes con cáncer de recto con márgenes satisfactorios, es decir desde 2% hasta más de 40%.²

Palabras clave: recurrencia, incidencia, manejo a largo plazo.

Summary

The problems of cancer treatment with respect to colorectal cancer (CRC) after an initial treatment with curative intent, ranging in multiple directions, one of them, perhaps the most important, is the evident appearance of disease recurrence in a patient who was already with a disease-free period of at least six months. The recurrence may be particularly liver and lung, as well as bone and other locations and the site of origin of the tumor, known as local relapse (LR). In this paragraph will try on the LR to the pelvis and its treatment, basically the origin rectal carcinoma that by its location in the pelvis is a problem of many edges. The literature describes a frequency of LR in patients with rectal cancer with satisfactory margins, from 2% to over 40%.

Keywords: recurrence, incidence, long-term management.

Concepto

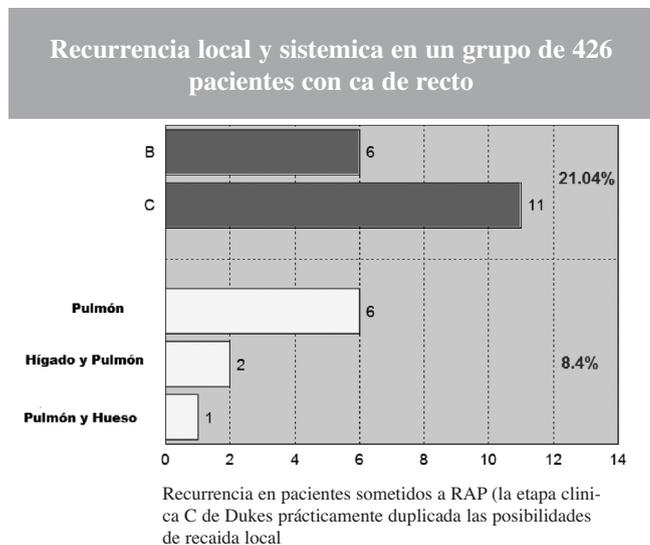
Existe RL sólo en pacientes en quienes se hizo una cirugía resectiva con intento curativo, aunque existen opiniones diversas, el tiempo mínimo de periodo libre de enfermedad son seis meses antes del diagnóstico de la RL. En primer lugar, deben distinguirse la recaída en el sitio de anastomosis en el caso de una cirugía preservadora de esfínter o resección anterior baja (RAB) que sea intraluminal a una invasión hacia la luz del intestino que procede de una RL cercana; en segundo lugar una RL pélvica, la cual incluye todas las estructuras peritumorales, como son músculo, vainas aponeuróticas, la misma herida quirúrgica, sitios de salida y trayectos de drenajes, órganos genitourinarios, ganglios linfáticos pélvicos, vasos y nervios, y muy importante la herida perineal en pacientes con antecedente de resección abdominoperineal (RAP).²

La RL siempre será posterior a resección local (Endoanal) RAP, RAB o exenteración pélvica (EP) en el supuesto caso que se trate de una resección completa que deje al paciente libre de tumor R0 y que se hizo para el tratamiento de su tumor primario, que la exsición del mesorecto (EM) se hizo en forma completa y ortodoxa, con un conocimiento experto de la anatomía de la región, para disminuir posibilidades de recurrencia.^{3,4} Ya sea antes o después de radioterapia (RT) sola o quimioterapia (QT).

Asimismo, en la época de la cirugía laparoscópica hay consensos que concluyen, que en manos de grupos expertos, la cirugía para cáncer de recto por vía laparoscópica, es equivalente a la cirugía hecha en forma tradicional a cielo abierto y que las RL no difieren a nivel pélvico y que los implantes tumorales a nivel de los trocates insertados, son mínimos, no siendo diferentes a la posibilidad de implantes a nivel de la herida quirúrgica de una laparotomía o bien del periné en el caso de una RAP.^{5,6}

Correspondencia: Dr. Horacio Noé López Basave. Instituto Nacional de Cancerología. Av. San Fernando 22, Col. Sección XVI, C.P. 14080, México, D.F. México. Teléfono 56280400 Ext.120. Fax: 56280400. E-mail: oncojmrm@hotmail.com.

Gráfica 1.



426 pacientes con cáncer de recto en un periodo de 10 años la RL fue de 17% para RAB y 21% para RAP.^{7,8} (grafica 1, 2). Sin embargo, es preferible que los rangos de RL no excedan de 10%.

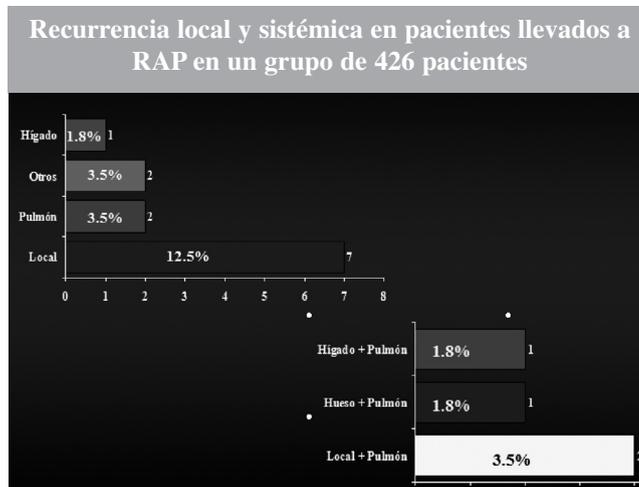
Vigilancia posterior a resección

La minoría de pacientes tratados de RL tendrán expectativa de curación, aquellos en los que se logre una resección R0, su seguimiento no tendrá diferencias de aquellos llevados a control posterior a su primera cirugía y son las recomendaciones de la American Society of Clinical Oncology (ASCO),⁹ aquellos que no se logre una resección curativa, su seguimiento será de acuerdo con las características de cada caso, tomando en consideración prioridad para palia-

Tabla 1.

Factores implicados en la recaída locoregional en cáncer de recto:
Estadio anatomopatológico
Tamaño del tumor
Perforación del tumor
Localización
Invasión linfática
Invasión perineural
Obstrucción
Invasión vascular
Grado de diferenciación
Tipo histológico
Número de ganglios linfáticos afectados
Localización de ganglios linfáticos afectados

Gráfica 2



ción de signos como dolor y obstrucción, vigilando que se brinde al paciente el máximo confort todo el tiempo posible.

Factor de riesgo

Los más importantes se señalan en el cuadro 1, de éstos se han mencionado que los más relevantes son: en primer lugar el estadio del tumor, determinado por la profundidad de la invasión del tumor a la pared del intestino y el estado de los ganglios linfáticos, es por esto que es muy importante determinar antes de cirugía la etapa clínica (EC), ya que el paciente podría beneficiarse de manejo combinado de quimiorradioterapia. Por otro lado, el cirujano o equipo quirúrgico que lleve a cabo el procedimiento resectivo primario se ha postulado como un factor trascendental para el fenómeno de RL, existen estudios prospectivos que demuestran que cirujanos con menos de 20 procedimientos de cirugía de recto por cáncer, tienen una mayor incidencia de RL en sus pacientes, es decir que en estos casos no existe una correcta ejecución de la cirugía, teniendo como factor más importan-

Tabla 2.

Factores biológicos implicados en la biología tumoral
Inestabilidad de microsátélites
Aumento de actividades de la enzima telomerasa
Expresión de metaloproteasas
Ploidia ADN
Deleción del gen <i>dcc</i> en 18q
Alteraciones del gen supresor <i>p53</i>
Alteración del oncogén <i>K-ras</i>
Alteraciones del oncogén <i>c-myc</i>

te la correcta resección del tejido mesorectal, ya que la invasión tumoral a esta parte de la pelvis ha sido vista como un factor independiente de recaída en algunos estudios. Incluso se ha cuestionado, el porqué la etapificación TNM no toma en cuenta la invasión del mesorecto, hasta que existe invasión a órganos adyacentes, de tal suerte que un tumor T3 cubre un espectro amplio de invasión desde una invasión mínima de la subserosa o adventicia, hasta la afectación evidente del mesorecto en su totalidad, mientras no se infiltre un órgano vecino. Ésta por verse aun algunos aspectos de la biología tumoral en cuanto a que representes factores de riesgo de recurrencia, como los que se señalan en el cuadro 2, sobre todo a la luz de mutación de estos genes con tratamientos combinados de QT, RT.

Algunos lineamientos que la literatura ofrece con relación a RL, son:

- En 2004 existe evidencia de beneficio en la supervivencia y periodo libre de enfermedad en pacientes con etapa clínica II y III de cáncer de recto llevados a tratamiento combinado de QT, RT preoperatorio.^{10,11}
- La RL para pacientes tratados con EM es de 4% al 8%.¹²
- Cuando se comparan grupos de pacientes tratados con EM sólo y EM más RT, las RL fueron mayores en el grupo que no recibió RT.¹³
- Existe la posibilidad de hacer cirugía transanal en tumores T1 bien diferenciados, menores de 4 cm, limitados a la mucosa, sin invasión linfática ni vascular y con márgenes negativos en la resección evitando RAP o RAB con las mismas posibilidades de RL sin agregar RT, la selección de tratamiento deberá estar sustentada en USG transendoscópico y resonancia magnética.^{14,15}
- En un esfuerzo por preservar el esfínter anorectal y su función en pacientes con EC I de cáncer de recto, es válido el tratamiento con QT, RT preoperatorio.¹⁶

Diagnóstico

El paciente que ha tenido tratamiento primario de acuerdo con la EC de su cáncer colorrectal en forma quirúrgica pura, o bien terapias combinadas de quimioradioterapia en forma neoadyuvante o adyuvante y cirugía, entraran a una fase de control y seguimiento en la cual idealmente estarán asintomático. La observación de estos pacientes tiene como objetivo detectar una recaída temprana de la enfermedad, la dinámica de este seguimiento se detalla en otro capítulo, es importante mencionar que se ha debatido sobre este tema acerca de cuantas y cada que tiempo se recomienda el tomar laboratorio, incluyendo antígeno carcinoembrionario (ACE), colonoscopia, TAC de abdomen y USG, así como resonancia magnética y ahora el PET-CT, es importante tener en mente que la mayoría de las RL (pélvicas) ocurren dentro de los dos primeros años de control y que se tendrá que hacer un seguimiento que sopesa costo beneficio. Cuando se hace una RAB, en este periodo de tiempo se pon-

drá atención especial al riesgo de recaída a nivel del sitio de anastomosis, por lo que las biopsias de esta zona serán muy importantes, Las radiografías simples de poco ayudan para el diagnóstico de una recaída temprana.

Tratamiento

A cirugía. Cuando se establece el diagnóstico de RL el paciente tiene como alternativa de curación sólo la cirugía, ésta será siempre considerada de primera intención deseable y de acuerdo con el procedimiento previo se podrá planear un manejo racional, si el paciente tuvo antes una RAB y el sitio de recaída es pequeño a nivel de la anastomosis, se podrá incluso rehacer una nueva RAB¹⁷ aunque casi siempre los pacientes acaban con un procedimiento de RAP o exenteración, si la RL es en pelvis y afecta o no una anastomosis deberá plantearse una nueva laparotomía exploradora con intento receptivo, éste dependerá de la capacidad del grupo quirúrgico, así como de la prudencia en hacer o no resecciones multiviscerales y de estructuras de la pared abdominal y el retroperitoneo,¹⁸ sobre todo cuando la recaída es a nivel de ganglios pélvicos los cuales pueden llegar a tener dimensiones considerables con la consecuente disección de los vasos pélvicos y el riesgo de lesiones que puedan hacer pensar la necesidad de reemplazo vascular protésico (ver foto 1) en pacientes no tratados previamente con combinaciones de quimio o radioterapia, deberá considerarse este tratamiento antes de decidir una cirugía, ya que aumentara la posibilidad de resección exitosa. Ketcham establece condiciones en las que el tratamiento quirúrgico está contraindicado, éstas son obstrucción ureteral bilateral, con presencia de hidronefrosis, edema unilateral de miembro pélvico, ostensible presencia de actividad metastásica en ganglios paraórticos, metástasis hepáticas, extensión directa a asas de intestino delgado, afectación extensa de la pared de la pelvis verdadera y otras metástasis a distancia.¹⁹ Wanebo establece otros factores de mal pronóstico; el que el paciente tenga un ACE de más de 10 ng /mL, estadio inicial C2, antecedente de RAP, presencia de múltiples ganglios linfáticos positivos, periodo libre de enfermedad menor a 12 meses y da como contraindicaciones absolutas. Invasión de la medula ósea y ACE mayor a 50 ng/mL.²⁰

Existen pacientes con actividad a nivel perineal o sacro en forma muy evidente o grotesca, incluso asociada a morbilidad de la radioterapia como necrosis de piel en la región, (ver fotos) para éstos existen alternativas que siempre serán en primer lugar resectivas, si existe una posibilidad de reseccionar con éxito la lesión y cubrirla con injertos o colgajos pediculados, sin embargo existen casos en los que sólo se podrá conseguir paliación con medidas de bloqueos para el dolor, limpieza de la zona y el manejo de las serias complicaciones como el sangrado, la fetidez, la infección asociada y otras incluso el rechazo de la familia.

Imagen 1. Recurrencia masiva en ganglios pélvicos en un paciente de 42 años, operado de RAP tres años atrás.



Imagen 2. Recurrencia masiva de cáncer de recto.



Imagen 3. Lecho quirúrgico posresección de recurrencia masiva pélvica, se aprecia disección de los vasos ilíacos y músculo psoas ilíaco resecado parcialmente.



Imagen 4. Recurrencia en el sitio de anastomosis de una RAB, que infiltra útero.



Imagen 5. Resección multivisceral y de músculos de pared y retroperitoneo de recurrencia pélvica.



Imagen 6. Recurrencia en anastomosis con útero infiltrado.



Imagen 7.

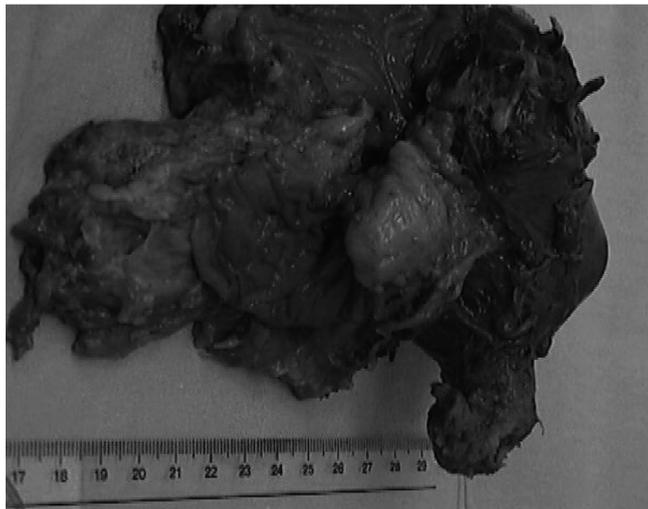


Imagen 8. Actividad perineal y sacra de adenocarcinoma de recto posquimiorradioterapia neoadyuvante y RAP 18 meses posterior al tratamiento quirúrgico.



B Terapias combinadas

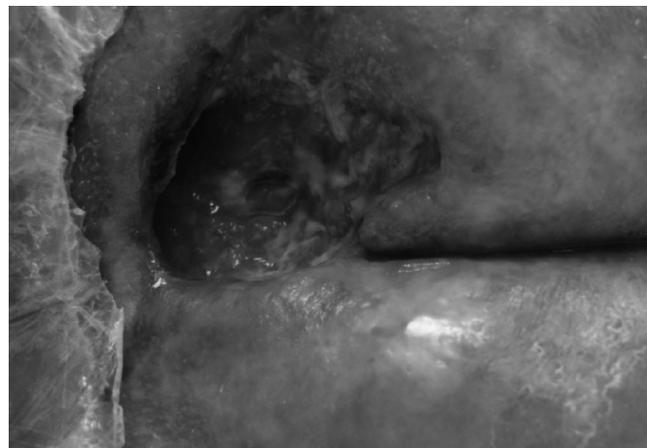
b1. Pacientes previamente radiados

Existen reportes de pacientes a los que se somete a una segunda radioterapia, cuando presentan RL y no se resecan,²¹ se menciona que esta técnica es viable y que pueden ofrecerse en forma global 30.6 Gy en pacientes a los que básicamente se busca una paliación de sangrado, dolor y efecto de masa, la morbilidad del tratamiento se reduce con hiperfraccionamiento.²²

b2. Radioterapia intraoperatoria

Esta modalidad de tratamiento se ha recomendado para pacientes que no han recibido radioterapia previamente y

Imagen 9. Necrosis de piel y hueso sacro posradioterapia en cáncer de recto, con actividad tumoral, status posdesbridación quirúrgica por un gran absceso.



que se maneja quirúrgicamente la RL con resección completa o parcial, brindando buenas expectativas de control.²³ En pacientes radiados previamente, también se ha intentado esta alternativa con expectativas de mejoría en supervivencia y control de la enfermedad

Palación de la obstrucción

Láser y terapia fotodinámica

En pacientes con obstrucción y RAB esta alternativa de tratamiento puede usarse con expectativas de paliación adecuadas,²⁴ sobre todo cuando hay rechazo a usar una estoma.

Prótesis endoscópica

Se traslada el éxito de las prótesis expandibles en vías biliares y esófago para paliación de síntomas al recto, aunque en esta área no se puede decir que sea tan frecuente encontrar “buenos” candidatos, se ha utilizado para aquellos pacientes que desean demorar más el empleo de un estoma, en forma paliativa se justifica cuando no presenta alteraciones para el buen tránsito intestinal y no causa sensación de distensión pélvica, generalmente sólo es útil para pacientes con tumores de tercio proximal y medio de recto y no por tiempos prolongados.^{25,26}

Prevención

No existe como tal, sin embargo considerar siempre los beneficios de quimiorradioterapia neoadyuvante, una correcta cirugía con exsición total del mesorecto, no perforar el tumor durante la cirugía obtener buenos márgenes quirúrgicos y brindar la adyuvancia en tiempo, con un seguimiento y control del paciente adecuado, ayudaran a evitar o en su caso identificar una RL temprana.

Conclusiones

La recurrencia local (pélvica) representa un reto en la evolución de pacientes con cáncer de recto.

El tratamiento inicial será quirúrgico tratando de reseca siempre la totalidad de la recurrencia, esto implica que el grupo quirúrgico tratante tenga experiencia y se verán aspectos relacionados con calidad de vida, ya que en ocasiones se intentaran resecciones muy ambiciosas con estructuras viscerales (exenteraciones totales, anteriores y/o posteriores), de pared abdominal y óseas (hemipevectomas, sacrectomías, hemicorporectomías), las cuales deberán considerarse, por lo que las contraindicaciones absolutas son virtuales, incluso hay experiencias limitadas, exitosas en el ámbito nacional con cirugías ultrarradicales.

Por otro lado, deberán considerarse recaídas a nivel de anastomosis en las que se pueda hacer una nueva RAB, incluso si no se ha dado manejo combinado QT RT. Ofrecer esta posibilidad antes de cirugía.

Como se aprecia las condiciones iniciales del paciente son de tomarse en cuenta con sus características particulares, es decir, la etapa clínica, manejos previos, características de la recaída, etcétera.

La quimioradioterapia puede ofrecer alternativas curativas y/o paliativas.

Hay múltiples posibilidades paliativas para estos pacientes, considerando siempre riesgo beneficioso, contemplar, la participación de clínica del dolor y cuidados paliativos, así como psicología.

Bibliografía

1. German Calderillo R. Juan Manuel Ruiz Molina. Claudia Cano. Jesús Zamora V. Cáncer colorrectal, Manual de oncología. Procedimientos médico quirúrgicos. McGraw-Hill Interamericana 2006
2. Javier Cerdán Miguel. Recidiva locoregional en cáncer de recto. *Cir Esp* 2003;73(1):63-7.
3. Luna Perez Pedro, Bustos C.E. Alvarado I. Maffuz A. Prognostic Significance of circumferencial margin involvement in rectal adenocarcinoma treated with preop. Chemoradiotherapy and low anterior resection. *J Surg Oncol* 2005-90(1)20-5.
4. Luna Perez Pedro Rodriguez Ramirez SE. De la Barrera MG. Zeferino M.

- Multivisceral resection for colon cancer. *J Surg. Oncol* 2002;80(2)100-4.
5. Roger Marr, Kevin Birbeck, James Garvican, Christopher P, Macklin. The modern abdominoperineal excision the next challenge after total mesorectal excision. *Annals of Surgery* 2005;242-1.
6. The clinical outcomes of surgical therapy study group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J of Med* 2004;350:2050-9.
7. Ruiz Molina Juan Manuel. Aiello C.V. Mondragon Sanchez R. Oñate O. Barrera Franco J.L.. Abdominoperineal resection for rectal carcinoma 17 years experience in one mexican center. Abstract book. 12th Internacional congress of anti cancer treatment. Paris 2002.
8. Ruiz Molina J.M. Ramirez G.O. Barrera Franco J.L. Aiello C.V. Rectal Cancer Sphincter preserving surgery 10 years experience in an oncology referral center. Abstract Book (H 3) 2nd Colorectal Cancer Conference. ESO. Rome 2002.
9. Regina M. Stein. Mary F. Mulcahy. Al B. Benson III. Surveillance after colorectal cancer resection. *ASCO 2005 Educational Book* 290-4.
10. The Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) protocolo 7175, NSABP R-01.
11. The Mayo-North Central Cancer Treatment Group (NCCTG).
12. Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, *et al*. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1005;181(4):335-46.
13. Improve survival with preoperative radiotherapy in respectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial *N Engl J Med* 1997;336(14)980-7.
14. Bailey HR, HUcal WV, Max E. Local excision of carcinoma of the rectum for cure: *Surgery* 1992;111(5)555-61.
15. Benson R, Wong CS, Cummings BJ. Local excision and postoperative radiotherapy for distal rectal cancer, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(5):1309-16.
16. Valentin V, Coco C, Celline N. Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response and sphincter preservation *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(5)1067-75.
17. Wasserberg N;Kaisser AM; Nunoo-Mensah JW; Biernacki. Preservation of bowel and urinary continence in the management of locally recurrent rectal cancer. *J Surg Oncol* 2005;92(1):76-81.
18. Wanebo H; Antoniuk P; Kones R J; Levy A. Pelvic resection of recurrent rectal cancer; technical considerations and outcomes. *Dis Colon Rectum* 1999;42(11):1438-48.
19. Ketcham HS. The management of recurrent rectal cancer. *Can J Surg* 1985;28:422-4.
20. Wanebo HJ, Antoniuk P, Kones RJ, Levy A. Pelvic resection of recurrent rectal cancer technical consideration and outcome. *Dis Colon Rect* 1999;42:1438-48.
21. Lingareddy V; Ahmad NR; Mohiuddin M. Palliative reirradiation for recurrent rectal cancer. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(4):785-90.
22. Mohiuddin M; MarksG; Marks J. Long-terms results of reirradiation for patients with recurrent rectal carcinoma. *Cancer* 2002;95(5):1144-50.
23. Gunderson LL; Nelson H Martenson JA Cha S; Haddock; Devnir R; *et al*. Intraoperative electron and external beam irradiation with or without 5-Fluorouracil and maximum surgical resection for previously unirradiated, locally recurrent colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1996;39(12):1379-95.
24. Spinelli P; Mancini A; Dal Fante M. Endoscopic treatment of gastrointestinal tumors: Indications and results of laser photocoagulation and photodynamic therapy. *Sem Surg Oncol* 1995;11(4):307-18.
25. Spinelli P; Mancini A. Use of self-expanding metal stents for palliation of rectosigmoid cancer. *Gastrointest Endosc* 2001;53(2):203-6.
26. Binkert CA; Ledermann H; Jost R; Saurenmann P; Decurtins M; Zollikofer CL. Acute colonic obstruction: clinical aspects and cost-effectiveness of preoperative and palliative treatment with self-expanding metallic stents—a preliminary report.

Vigilancia posoperatorio del cáncer colorrectal

Surveillance postoperative colorectal cancer

Eucario León-Rodríguez, Judith Meza Junco

* Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Resumen

El seguimiento posoperatorio del cáncer colorrectal (CCR) es controvertido y no está estandarizado, existiendo diferentes guías de acuerdo con las diferentes sociedades oncológicas.

El objetivo de llevar a cabo la vigilancia posoperatoria en CCR es, por un lado, la detección de lesiones metacrónicas y, por otro, la detección temprana de recurrencias locales o a distancia. Para ser de utilidad, este seguimiento debe detectar recurrencias asintomáticas y por ende temprano, susceptible de resección quirúrgica, que al ser tratadas reduzcan la mortalidad del tumor inicial, en comparación con el mismo tipo de recurrencias que se detectarían en etapas más avanzadas cuando fueran sintomáticas.

Hasta el momento actual no existe consenso sobre el tipo de pruebas y estudios de imagen ni sobre la frecuencia con la que deben practicarse para lograr estos objetivos.

Palabras clave: seguimiento, guías internacionales, vigilancia posoperatoria

Summary

The postoperative monitoring of colorectal cancer (CRC) is controversial and is not standardized, and there were different guides in accordance with the different oncological societies.

The aim of carrying out surveillance in postoperative CRC is the detection of metachronous lesions and the early detection of local or remotely recurrence. This monitoring should detect asymptomatic recurrences and hence early, capable of surgical resection, to be treated to reduce the mortality of initial tumor, compared with the same kind of recurrences that were detected at later stages when they were symptomatic.

To date there is no consensus over the kinds neither of tests and imaging studies, nor on how often you should take place to achieve these goals.

Keywords: monitoring, international guidelines, monitoring postoperative

Vigilancia endoscópica

Guías de la sociedad americana de cáncer y la us multi-society task force¹

1. Pacientes con cáncer de colon reseccionados estadios I, II y III, así como pacientes en

Estadio IV reseccionados con fines curativos (metástasis hepáticas o pulmonares aisladas) son candidatos a vigilancia mediante colonoscopia.

2. La totalidad del colon y recto deben ser examinados para detectar tumores sincrónicos en el periodo perioperatorio. En casos que el tumor no condicione obstrucción, la colonoscopia se debe realizar preoperatoriamente. En caso de obstrucción por el tumor, debe realizarse un colon por enema de doble contraste o colonografía con tomografía

computada en forma preoperatoria y la colonoscopia realizarse tres a seis meses después de la cirugía.

3. Se debe realizar una colonoscopia un año después de la cirugía para detectar tumores metacrónicos.

Esta recomendación se basa en los reportes que demuestran una alta incidencia de cánceres metacrónicos en los primeros dos años después de la resección de un CCR.

4. Si esta colonoscopia es normal debe repetirse hasta después de tres años y si nuevamente es normal, las siguientes deben realizarse cada cinco años.

5. Intervalos más cortos están indicados si se detectan adenomas o si la edad del paciente, su historia familiar o exámenes en el tumor demuestran o sugieren un cáncer hereditario no polipósico.

6. Pacientes en quienes se practica una resección anterior baja por un cáncer de recto, debe realizarse una rectoscopia rígida o flexible cada tres o seis meses en los primeros dos años.

El fundamento para estas recomendaciones¹ fue la revisión de artículos.

Correspondencia: Dr. Eucario León Rodríguez. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Departamento de Hematología y Oncología. Av. Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, C.P.14000, Del. Tlalpan México, D.F. Teléfono 55731200 ext.2255, 2254. E-mail: eucarios@hotmail.com oncologiaincmnsz@yahoo.com.mx

En cuanto a la frecuencia de colonoscopias hay que señalar que ni estudios individuales controlados aleatorizados ni su metaanálisis han demostrado un beneficio en supervivencia realizando colonoscopias anuales o a intervalos más cortos.

La falla de la vigilancia endoscópica para mejorar la supervivencia de las recurrencias locoregionales, se debe a que la frecuencia de recurrencia en la anastomosis o de localización intraluminal es muy baja (2-4%), además que estas recurrencias generalmente se asocian a enfermedad intradominal o pélvica que es irreseccable.

La razón para recomendar vigilancia endoscópica más frecuente en los casos de cáncer rectal, a pesar que no ha demostrado una mejoría en la supervivencia, se basa en el hecho que las recurrencias locales son 10 veces más frecuentes en estos tumores. Por otro lado, aun cuando la resección mesorectal y la administración de radio-quimioterapia pre o posoperatoria ha reducido significativamente las recurrencias locoregionales, es un hecho que las recurrencias en pacientes tratados fuera de protocolos de investigación son mayores que lo reportado en estos estudios.

Guías de la sociedad europea en oncología médica (ESMO)

Estas guías han sido actualizadas en 2005² y son recomendaciones mínimas en cuanto a seguimiento.

1. Se recomienda una colonoscopia un año después de la cirugía y cada tres años posteriormente (evidencia I, grado de recomendación B).

2. Se recomienda una rectosigmoidoscopia cada seis meses por dos años para pacientes con cáncer de colon en sigmoides distal.

Guías de la sociedad americana de oncología clínica (ASCO)³

1. A todos los pacientes con cáncer de colon y recto se debe practicar una colonoscopia pre o perioperatoria para investigar tumores o pólipos sincrónicos.

2. El panel de expertos recomienda las guías de vigilancia de la Sociedad Americana de Gastroenterología (AGA):⁴ una colonoscopia a los tres años de la cirugía y si es normal una cada cinco años posteriormente.

3. Para pacientes con CCR con síndromes genéticos, se recomiendan las guías

Vigilancia clínica

Guías de la sociedad europea de oncología médica (ESMO)

- Determinación de ACE cada tres a seis meses por tres años y cada seis a 12 meses en el cuarto y quinto año después de cirugía si se encontró elevado inicialmente.

- Ultrasonido de hígado cada seis meses por tres años y después del cuarto y quinto año.

- La telerradiografía de tórax tiene una baja sensibilidad pero puede recomendarse anualmente por cinco años.

- Examen clínico, de laboratorio o radiológico no se ha demostrado su utilidad y deben restringirse a pacientes con síntomas sospechosos.

Guías de la sociedad americana de oncología clínica (ASCO)

Esta asociación publicó, en el 2005, una actualización de las guías publicadas en el 2000, basada en la revisión y el análisis de los datos publicados desde 1999,³ fundamentalmente de estudios aleatorios y de los metaanálisis de los datos de estos estudios. Estas guías son recomendaciones para pacientes con cáncer de colon estadio II y II, y no aplican para pacientes en estadio I.

En esta revisión se puso de manifiesto la superioridad de un seguimiento intensivo en contra de un seguimiento poco intensivo, controversia que existió durante mucho tiempo y que se ha despejado con base en seis estudios aleatorios⁵⁻¹⁰ y tres metaanálisis.¹¹⁻¹³ Estos metaanálisis muestran una reducción de un 20 a 33% del riesgo de muerte (7% de reducción absoluta) en los pacientes que se someten a un seguimiento intensivo. Por otra parte, aquellos pacientes con un seguimiento más estrecho tienen recurrencias más tempranas (aunque el número de recurrencias es similar a los pacientes con una vigilancia menos intensiva) y es más probable que se puedan someter a una resección con intento curativo.

1) Interrogatorio y exploración física

Se recomienda una visita médica cada tres meses durante los primeros tres años, cada seis meses los siguientes cuatro o cinco años y posteriormente a juicio del médico tratante.

Con relación a este aspecto, la frecuencia, el intervalo y los beneficios de la visita clínica de seguimiento nunca han sido formalmente investigado, sin embargo se considera que es necesaria para poder llevar a cabo el resto de estudios de seguimiento. En otro aspecto, un análisis reciente de los datos de pacientes incluidos en estudios de tratamientos adyuvantes en CCR, que incluyó 12,915 enfermos, mostró que el 85% de las recurrencias eran diagnosticadas en los primeros tres años después del tratamiento quirúrgico del tumor primario.

2) Exámenes de Laboratorio

a) Antígeno carcinoembrionario

Determinaciones de ACE posoperatorio, se deben realizar cada tres meses por al menos tres años.

Ya que el tratamiento con 5-Fluorouracilo puede elevar falsamente los niveles de ACE se recomienda iniciar su determinación hasta finalizar el tratamiento adyuvante.

b) Pruebas de laboratorio de rutina.

Exámenes de rutina (biometría hemática, pruebas de función hepática, etc.) no se recomiendan.

c) Sangre oculta en heces.

Determinación periódica de sangre oculta en heces no se recomienda.

3) Estudios de imagen

a) Se recomienda realizar TAC de tórax y abdomen anualmente, por tres años, después del tratamiento primario de CCR.

Una TAC de pelvis debe considerarse para vigilancia de cáncer rectal, especialmente en pacientes que no han sido tratados con radioterapia.

Esta recomendación es un cambio significativo en relación a las guías previas. La principal razón por la que actualmente se recomienda realizar estudios de tomografía es que los tres metaanálisis de estudios aleatorios controlados muestran un beneficio en supervivencia. Específicamente, hay una reducción de 25% en la mortalidad en pacientes en quienes se incluye una TAC en su vigilancia, en comparación con aquellos en quienes no se les practica este estudio. El beneficio deriva de la utilidad de la resección de metástasis localizadas.

En cuanto a la TAC de tórax existe evidencia menos sólida para su recomendación. De hecho los tres metaanálisis no analizan este examen específicamente, sin embargo, en un estudio reciente de vigilancia en 530 pacientes que participaron en un estudio aleatorizado de quimioterapia adyuvante en estadios II y III de cáncer de colon,¹⁴ en quienes se practicaron determinaciones de ACE y TAC de tórax y abdomen como parte del protocolo de seguimiento, se encontró que la mayor proporción de recurrencias reseables se encontraron mediante la TAC de Tórax a pesar que la mayoría de recurrencias se encontraron en la TAC de abdomen. Por otro lado, en el estudio del Intergrupo 0114,¹⁵ las recurrencias en pulmón fueron igualmente comunes que en el hígado pero también representaron la mayor proporción de metástasis reseadas.

Aunque la TAC de abdomen y pelvis son frecuentes, solicitadas juntas, los datos no justifican el uso rutinario de la TAC de pelvis, sin embargo el panel recomienda su uso en pacientes con cáncer de recto con factores pronósticos adversos, especialmente aquellos en quienes no se les administró radioterapia.

En la tabla 1 se muestran las guías de otros grupos en relación a estudios de imagen.

b) Telerradiografía de tórax.

Telerradiografía de tórax anual no se recomienda.

4) Factores pronóstico y predictivos derivados del estudios moleculares.

Hasta que se disponga de estudios prospectivos, el uso de marcadores moleculares o celulares no debe incluirse en la estrategia de vigilancia.

Propuesta de seguimiento de cáncer colorrectal en México

Vigilancia Clínica

- Visita clínica cada tres meses los primeros tres años, cada seis meses los siguientes dos años y posteriormente a juicio del médico tratante.
- Determinación de ACE cada tres meses por tres años, posteriormente cada seis meses hasta el quinto año.
- No se recomienda el uso de exámenes de laboratorio de rutina (biometría hemática, pruebas de función hepática, etc.) ni la búsqueda de sangre oculta en heces.

Estudios de Imagen

- Se recomienda una TAC de abdomen y tórax cada año por los primeros tres años.
- En cáncer de recto se recomienda una TAC de pelvis, especialmente en pacientes que no hayan recibido radioterapia pre o posoperatoria.
- No se recomienda la telerradiografía de tórax como parte del seguimiento.

Vigilancia Endoscópica

- Debe realizarse una colonoscopia perioperatoria en pacientes con cáncer de colon estadios I, II, III y IV (resecados con fines curativos (metastastectomías hepáticas o pulmonares).
- Se recomienda una colonoscopia un año después de la cirugía.
- Si esta colonoscopia es normal, la siguiente debe realizarse tres años después y si nuevamente es normal, las siguientes cada cinco años en forma indefinida.
- Intervalos más cortos se recomiendan si se detectan adenomas o si la edad, la historia familiar o estudios moleculares del tumor sugieren un cáncer hereditario no polipósico.

Bibliografía

1. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, *et al.* Guidelines for Colonoscopy surveillance after cancer resection: A consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 2006;56:160-7.
2. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of colon cancer. *Annals of Oncology* 2005;16(Supplement):116-117.
3. Desch CE, Benson AB, Somerfield MR, *et al.* Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology. Practice guideline

Tabla 1. Recomendaciones de estudios de imagen en el seguimiento de cáncer colorrectal.

ESMO: Ca de Colon	- Tac de abdomen: restringido a pacientes con síntomas sospechosos
	- US de abdomen: cada seis meses por tres años, después anualmente por dos años

2005;23:8512-19.

4. Winawer S, Fletcher R, Rex D, *et al.* Colorectal cancer screening and surveillance: Clinical guidelines and rationales-Update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544-60.

5. Schoemaker D, Black R, Giles L, *et al.* Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998;114:7-14.

6. Pietra N, Sarli L, Costi R, *et al.* Role of follow-up in management of local recurrence of colorectal cancer: A prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41: 1127-33.

7. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, *et al.* A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997;84:666-69.

8. Ohlsson B, Breland U, Ekberg H *et al.* Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma: Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:619-26.

9. Makela JT, Laitinen SO, Kairalouma MI: Five-years follow-up after radical surgery for colorectal cancer: Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1995; 130:1062-67.

10. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, *et al.* Efficacy and costs of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: A prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:418-23.

11. Figueredo A, Rumble RB, Mauron J, *et al.* Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: A practice guideline *BMC Cancer* 2003;3:26.

12. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, *et al.* Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2002;324:813.

13. Jeffrery GM, Hickey BER, Hider P: Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer [Cochrane Database System Review]. Oxford, United Kindom, Cochrane Library, CD00 2200, 2002.

14. Chau I, Allen MJ Cunningham, *et al.* The value of routine serum carcino-embryonic antigen measure and computed tomography in the surveillance of patients after adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1420-29.

15. Tepper JE, O'Connell M, Niedzwiecki D, *et al.* Adjuvant therapy in rectal cancer: Analysis of stage, sex and local control-Final report of intergroup 0114. *J Clin Oncol* 2002;20:1744-50.

