

## CÁNCER DE COLON

### 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es aquel que se origina en el colon o el recto, y se agrupan bajo esta denominación debido a las numerosas características que comparten. Es el segundo cáncer más frecuente en Europa y el tercero del mundo.

El cáncer de colon es el tipo más común de cáncer gastrointestinal. Es un proceso de enfermedad multifactorial, con etiología que abarca factores genéticos, exposiciones ambientales y afecciones inflamatorias del tracto digestivo.

La cirugía continúa siendo la modalidad de tratamiento curativa en el CCR. La elección del tratamiento debe tener en cuenta factores como el estado funcional del paciente, comorbilidades, estadio y tipo de tumor, tolerancia al tratamiento y factores pronósticos.

En los pacientes con enfermedad metastásica, los abordajes de tratamiento como la cirugía, el tratamiento farmacológico, la radioterapia y las técnicas locorregionales, dependerán de la resecabilidad del tumor primario y las metástasis detectadas.

## 2. EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, según datos del registro GLOBOCAN 2018, el CCR presenta una incidencia del 10,2% (1.849.518 casos), y supone el 8,2% de las muertes por cáncer (880.792 fallecimientos). Estos datos son similares en Estados Unidos, donde este tumor provoca el 8,4% del total de muertes por cáncer, con una incidencia estimada de 145.600 casos en 2019.

En España, según la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), la incidencia global estimada para 2019 es de 44.937 casos (62,52% hombres), siendo el segundo tumor en incidencia en varones (por detrás del de próstata) y el segundo en mujeres (tras el cáncer de mama).

Con respecto a la mortalidad, en 2017 el CCR indujo 15.410 fallecimientos (incluyendo el cáncer anal), repartidos en 9.103 hombres (segunda causa tras el cáncer de pulmón), y 6.307 mujeres (segunda causa, mínimamente inferior al tumor maligno de la mama)

A lo largo de la última década, el resultado clínico de los pacientes con CCR metastásico (CCRm) ha mejorado significativamente. Hoy en día, la supervivencia global (SG) de estos pacientes tratados en ensayos clínicos fase III o en grandes estudios observacionales se sitúa en torno a los 30 meses, más del doble que hace 20 años. Mientras que el número total de las muertes por CCR en la UE han aumentado desde 2012 debido al envejecimiento de la población, se observa como la tasa de muerte estandarizada por edad ha disminuido hasta un 6,7% en hombres (15,8 por cada 100.000) y el 7,5% en mujeres (9,2 por cada 100.000).

La mayoría de los pacientes con CCR tienen más de 60 años en el momento del diagnóstico, no siendo frecuente su aparición en menores de 40 años.

No se ha establecido objetivamente cuáles han sido las estrategias y cambios en el tratamiento responsables de la mejoría de estos resultados. Se postulan en este sentido:

- Los cambios en la presentación clínica de los pacientes antes del inicio del tratamiento, debido a un seguimiento más cercano después de la resección del tumor primario y la detección temprana de la enfermedad metastásica
- Las mejoras en la eficacia de las terapias sistémicas en términos de los regímenes utilizados, la secuencia de administración, el número de líneas de terapia administradas, la selección de pacientes basada en biomarcadores y las terapias dirigidas.
- Un aumento en el número de pacientes tributarios de resección de sus metástasis, ofreciendo a un mayor número de pacientes la posibilidad de curación y/o una supervivencia duradera sin recaídas, y más recientemente, la utilización de otras técnicas locales no quirúrgicas, como las terapias ablativas con el objetivo de lograr el mismo resultado
- La implementación de estrategias de tratamiento de "atención continuada", junto con la integración temprana de medidas de soporte óptimas que mejoran la calidad de vida de los pacientes

### 3. FISIOPATOLOGÍA

Los factores de riesgo para CRC son tanto ambientales como heredados. El modo de presentación del CRC responde de los tres patrones que reflejan estos diferentes factores de riesgo: esporádicos, hereditarios y familiares:

- Enfermedad esporádica, en la que no hay antecedentes familiares, y representa aproximadamente el 70% de todos los CCR. Más frecuente a partir de los 50 años, y los factores dietéticos y ambientales están claramente implicados en su etiología
- Predisposición hereditaria. Menos del 10% de los pacientes tienen una verdadera predisposición hereditaria al CCR, y estos casos se subdividen según si los pólipos colónicos son o no una manifestación importante de la enfermedad:
  - Enfermedades CON poliposis incluyen:
    - Poliposis adenomatosa familiar (FAP)
    - Poliposis asociada a MUTYH (MAP)
    - Síndromes de poliposis hamartomatosa (p. ej., Peutz-Jeghers, poliposis juvenil, síndrome hamartomatoso asociado a fosfatasa y tensina (PTEN) [síndrome de Cowden]).
  - Enfermedad SIN poliposis, denominada como cáncer de colon no polipósico hereditario (HNPCC o síndrome de Lynch).

Estas afectaciones están todas asociadas con un alto riesgo de desarrollar CCR. En muchos casos, la mutación genética causal ha sido identificada, y existe un test diagnóstico para identificarlas.

- CRC familiar. Es el patrón menos conocido y representa hasta el 25% de los casos. Los pacientes afectados tienen antecedentes familiares de CCR, pero el patrón no es consistente con uno de los síndromes heredados descritos anteriormente. Los individuos de estas familias tienen un mayor riesgo de desarrollar CRC, aunque el riesgo no es tan alto como con los síndromes heredados.
  - En el familiar de primer grado (es decir, padre, hijo, hermano) aumenta el riesgo de desarrollar CRC 1,7 veces más que el de la población general. El riesgo aumenta aún más si dos familiares de primer grado tienen CCR o si el caso primario se diagnostica antes de los 55 años.
  - Algunos de estos pacientes pueden tener CCR familiar tipo X, en el que se cumplen los criterios clínicos del síndrome de Lynch, pero en ausencia de una mutación de la línea germinal identificada en uno de los genes de reparación no coincidentes, el distintivo genético del síndrome de Lynch.

El término síndrome de CCR "familiar" es probablemente un nombre inapropiado, ya que es probable que estos pacientes tengan una mutación genética hereditaria no identificada todavía. Sin embargo, los datos sugieren que los individuos con

cáncer en el contexto de CCR familiar tipo X, tienen resultados menos favorables a los observados en los pacientes afectos de síndrome de Lynch.

En general, los mecanismos subyacentes en el conjunto de CRC familiares, en ausencia de un síndrome hereditario discernible, siguen sin conocerse por completo.

### 3.1. Patogénesis molecular del CCR

Genéticamente, el CCR representa una enfermedad compleja y las alteraciones genéticas a menudo se asocian con la progresión desde la lesión premaligna (adenoma) hasta el adenocarcinoma invasivo.

El conocimiento de estos cambios genéticos y moleculares específicos que provocan la transformación del epitelio colónico normal en cáncer invasivo es la base para el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas.

Estas mutaciones genéticas pueden ser de dos tipos:

- Heredadas. Cualquier mutación genética que ocurra en o antes de la fertilización del óvulo se denomina mutación de la línea germinal y puede transmitirse de padres a hijos como un defecto heredado. Si la mutación se produce espontáneamente en el espermatozoide, el óvulo o el cigoto, los padres de la persona afectada no manifiestan el fenotipo del cáncer, pero la futura progenie puede heredar la mutación de novo.
- Adquiridas. Más comúnmente, una mutación espontánea aparece en una célula durante el crecimiento y/o desarrollo de un determinado tejido u órgano; Esto se llama una mutación somática. Dado que estas

mutaciones suelen conferir una ventaja selectiva de crecimiento, dan como resultado una proliferación preferencial de la célula que contiene el material genético mutado (teoría de la evolución clonal).

## VÍAS DE LA CARCINOGENÉISIS

Las principales vías identificadas que explican la transformación de la célula en cancerosa son:

### Vía tradicional: secuencia adenoma-carcinoma

La mayoría de los CCR (70-80%) proceden de una lesión precursora común conocida como pólipo adenomatoso o adenoma. Esta lesión, aunque benigna, posee potencial de malignización y se convierte en displásica.

Esta hipótesis que postula el desarrollo de un CCR invasivo a partir de precursores intermedios precancerosos, se sustenta en múltiples estudios patológicos, epidemiológicos, observacionales y clínicos.

La secuencia de eventos moleculares y genéticos que conducen a la transformación desde los pólipos adenomatosos hasta la malignidad manifiesta fueron estudiados en los años 90 por Vogelstein y Fearon.

El evento temprano es una mutación del gen APC (gen de la poliposis adenomatosa coli)<sup>1</sup>, que se descubrió por primera vez en individuos con poliposis adenomatosa familiar (FAP).

---

<sup>1</sup> El gen APC es un gen supresor tumoral que codifica una proteína que juega un importante papel en la supresión de tumores, mediante la regulación negativa de señales que promueven el crecimiento celular. La pérdida de su función que puede estar ocasionada por diferentes mutaciones, facilita la aparición de cáncer colorrectal y provoca la enfermedad denominada poliposis adenomatosa familiar (FAP).

Aunque la FAP es un síndrome hereditario raro que solo se refiere al 1% de los casos de cáncer de colon, las mutaciones de APC son muy frecuentes en los cánceres colorrectales esporádicos.

### Vía “serrada” de la carcinogénesis

Se cree que la mayoría de los CCR progresan a través de la secuencia adenoma-carcinoma. Sin embargo, evidencia reciente apoya cada vez más la existencia de una ruta alternativa para la carcinogénesis colorrectal a través de pólipos serrados, y que generaría entre un 20-30% de los CCR.

Los pólipos serrados son un grupo heterogéneo de lesiones que abarca un amplio espectro morfológico con variantes histológicas. Desde el punto de vista anatómo-patológico se distinguen:

- Pólipos hiperplásicos (PH). Presenta dos subtipos histológicos: tipo microvesicular y tipo células caliciformes
- Adenomas o pólipo serrado sésil (ASS)
- Adenoma serrado tradicional (AST).

### ANORMALIDADES MOLECULARES ESPECÍFICAS

Además de las mutaciones, los eventos epigenéticos<sup>2</sup>, el silenciamiento de genes supresores de tumores o la activación de oncogenes, también pueden causar el desarrollo del tumor. Estos eventos comprometen el

<sup>2</sup> Son los mecanismos que regulan la expresión de los genes sin una modificación en la secuencia del ADN. Los principales son: la metilación del DNA, la modificación de histonas y mediante el RNA no codificante (micro RNA de interferencia)



equilibrio genético y, en última instancia, conducen a la transformación a malignidad (tabla 1).

Síndrome / enfermedad	Gen responsable	Modo de adquisición
<b>FAP</b>	APC	Hereditaria (línea germinal)
<b>HNPCC (síndrome de Lynch)</b>	MMR  hMSH2 hMLH1 hPMS1 hPMS2 hMSH3 hMSH6	
<b>Tumor Esporádico</b>	Genes de supresión tumoral p53 DCC APC	Adquirida (somática)
	Oncogenes  myc ras src erbB2	
	Genes MMR (cambios epigenéticos)	

FAP: Poliposis adenomatosa familiar; APC: gen de la poliposis adenomatosa de E. Coli; DCC: eliminado en el gen del carcinoma colorectal; HNPCC: cáncer colorectal hereditario no polipomatoso; MMR: gen de reparación de discordancias

*Tabla 1. Anormalidades moleculares implicadas en la tumorigénesis del CCR*

## ONCOGENES

Los oncogenes son homólogos de los genes de las células normales que participan en las vías de crecimiento y regulación del ciclo celular. Una mutación en un oncogén conduce a su activación constitutiva, y resulta en la proliferación celular descontrolada.

Entre los oncogenes implicados en el CCR esporádico destacan: RAS, BRAF, SRC, MYC y HER2

La implicación del gen RAS es la más relevante. Existe en tres 3 isoformas: HRAS, KRAS y NRAS, con alta similitud en su secuencia, siendo la mutación de KRAS la mayoritaria en el CCR.

Estos oncogenes codifican las proteínas Ras, que son una familia homóloga a las proteínas G, y actúan un como un interruptor molecular para la transmisión de señales extracelulares al núcleo celular.

La cascada de señalización RAS constituye una de las principales vías de control de la regulación del ciclo celular, apoptosis, migración, crecimiento, quimiotaxis, diferenciación y proliferación celular, al integrar señales de diversos tipos de receptores extracelulares.

Uno de estos receptores, EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico, ErbB1 o Her1) es una de las dianas terapéuticas del CCR.

La señalización de EGFR a través de RAS se acompaña de varios efectores. La vía clásica se origina por la activación secuencial de tres cinasas: RAF, MEK y MAPK.

Las mutaciones puntuales más frecuentes en KRAS producen el bloqueo de su actividad GTPasa, la proteína Ras permanece constitutivamente activada y unida a GTP, por lo que el estímulo de señales de crecimiento es continuo.

Las otras dos grandes vías subyacentes al EGFR son la activación PI3K-AKT-PTEN-mTOR (diana farmacológica en el cáncer de mama luminal metastásico entre otros tumores) y la vía STAT3 (inhibidores en estudio en tumores sólidos y hematológicos).

La identificación de mutaciones en RAS tiene relevancia clínica, tanto en el diagnóstico y pronóstico, como en el tratamiento del CCR:

- Las mutaciones en KRAS se presentan entre el 30-50% de los casos de CCR, y más frecuentemente en adenomas avanzados.
- En el epitelio normal adyacente al tumor se han encontrado mutaciones en RAS, lo que sugiere que es un evento temprano en la tumorigénesis. En este sentido, la detección de RAS mutado en material fecal es una prueba potencialmente sensible para el diagnóstico temprano del CCR, tal y como se comentará en el apartado correspondiente.
- La presencia de RAS mutado en el CCRm se asocia a la ausencia de respuesta a los agentes dirigidos contra el EGFR, como cetuximab o panitumumab, por tanto, estos fármacos son útiles en pacientes con KRAS normal (nativo, no mutado o wild-type).
- Los pacientes con KRAS wild-type pueden beneficiarse de la terapia con fármacos anti-EGFR, por lo que la determinación del estado mutacional es preceptiva en los pacientes candidatos a estos tratamientos.
- No obstante, en los pacientes KRAS wild-type se observa que un 40-60% no responden a los fármacos anti-EGFR. Los datos sugieren que la mutación en el protooncogén BRAF, presente en el 5-10% de los tumores, puede afectar negativamente a la respuesta de esos agentes.

Por tanto, la presencia de mutaciones KRAS/BRAF juegan un importante papel en la vía de señalización de RAS, y son biomarcadores predictivos y de pronóstico del CCR, ya que condicionan la respuesta

El gen BRAF posee con actividad serina-treonina cinasa, y forma parte de la vía de señalización RAS-RAF-MAPK.

- Se han encontrado mutaciones en BRAF en el melanoma, el carcinoma de tiroides y el CCR.
- Estas mutaciones permiten un aumento en la transcripción de genes que intervienen en la proliferación y supervivencia celular por activación de las proteínas MEK y las MAP kinasas.
- Aproximadamente el 91% de los casos de CCR esporádicos con elevada MSI (MSI-H) tienen esta mutación.

Estructuralmente relacionado con el EGFR se encuentra HER2 (ErbB2/neu), diana terapéutica en el cáncer de mama metastásico y en el cáncer gástrico, que se encuentra sobreexpresado en un 5% de los CCR, y que está siendo explorado como alternativa terapéutica en estos pacientes, concretamente a través de la asociación trastuzumab/lapatinib.

Todavía en fase de investigación, se están estudiando inhibidores de HER3 desde distintos enfoques (anticuerpos bi-específicos, moléculas con actividad pseudoquinasa, vacunas peptídicas, oligonucleótidos antisentido,...) por su papel en la oncogénesis y la resistencia a los fármacos.

## GENES DE SUPRESIÓN DE TUMORES

A diferencia de los oncogenes, los genes supresores de tumores normalmente tienen una influencia inhibitoria sobre el ciclo celular. Una vez que estos genes son eliminados o se reduce su función, los mecanismos de control normal dejan de ser operativos, y el crecimiento celular carece de control.

A nivel celular, los genes supresores de tumores actúan de manera recesiva, lo que significa que la función de la proteína normal se pierde solo cuando ambas copias (alelos) del gen se inactivan por mutaciones puntuales, reordenamientos o deleciones.

La primera evidencia molecular de la implicación de estos genes en el CRC fue la identificación de deleciones alélicas que fueron denominadas “pérdida de heterocigosidad” (LOH).

La LOH de determinados cromosomas se ha asociado a la localización en ellos de presuntos genes supresores de tumor:

- cromosoma 5q: gen APC
- cromosoma 17: gen TP53
- cromosoma 18q: gen DCC (gen suprimido en cáncer de colon), y genes SMAD4 y SMAD2

Como ya se ha comentado, el gen APC resulta crítico en el desarrollo temprano del CCR:

- El 80% de los CCR esporádicos muestran mutaciones somáticas en ambos alelos

- Una simple mutación de la línea germinal es la responsable de la FAP
- Una mutación germinal (I1307K) contribuye al desarrollo de CRC familiar en una etnia judía (Ashkenazi)

## GENES MMR

Un subconjunto de cánceres colorrectales se ha caracterizado por cambios en uno de los genes de reparación de discordancias del DNA (también llamados errores de emparejamiento, mismatch repair), y que se denominan genes MMR.

Los genes MMR (MSH2, MLH1, PMS2, y posiblemente otros todavía no descubiertos) son los responsables de corregir errores de emparejamiento de bases de nucleótidos, y pequeñas inserciones o deleciones que ocurren durante la replicación del DNA.

En las células, esta deficiencia en la reparación (dMMR) produce una huella biológica consistente en la acumulación de anomalías en secuencias cortas de bases de nucleótidos que se repiten hasta cientos de veces a lo largo del genoma, y que se denominan microsatélites.

Varios genes críticos en la regulación del crecimiento celular contienen microsatélites en su región promotora, y por tanto son susceptibles a mutaciones con cambio en el marco de lectura. Este fenómeno deja a la célula vulnerable frente a mutaciones en genes que controlan del ciclo celular y se conoce como inestabilidad de microsatélites (MSI).

Los tumores con dMMR suelen presentar una elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H), definida por la presencia en  $\geq 30\%$  de los loci, que puede detectarse con un test inmunocitoquímico.

- La MSI-H es característica del síndrome de Lynch, donde existen mutaciones germinales en uno o varios genes MMR
- La MSI-H también se encuentra en aproximadamente el 15-20% de los cánceres de colon esporádicos, donde se observa pérdida de expresión de los genes MMR
- La presencia de tumores dMMR y/o MSI-H permite el abordaje del CCR con los nuevos tratamientos basados en inmunoterapia. Ya que al presentar una mayor frecuencia de mutaciones en el ADN y, como resultado niveles más altos de antígenos anormales, las células inmunitarias pueden reconocerlos y atacarlos.

En contraposición a los tumores dMMR, otros se manifiestan competentes (proficient, pMMR) y presentan estabilidad de microsatélites (MSS), o baja inestabilidad ( $<30\%$ ; MSI-L), con un fenotipo que no está totalmente dilucidado, y paradójicamente, se correlacionan con peor pronóstico en la enfermedad localizada.

Otros tumores con dMMR no presentan mutaciones sino cambios epigenéticos, y se discuten en el siguiente epígrafe

## EVENTOS EPIGENÉTICOS

Un mecanismo por el que se induce un control transcripcional sobre la expresión de los genes involucra modificaciones en las proteínas histonas que están asociadas con el DNA. La acetilación y la metilación son las modificaciones epigenéticas más estudiadas en el cáncer. Se ha observado que los residuos de aminoácidos, el tipo de modificaciones y dominio de la histona están asociados con el desarrollo y progresión del cáncer.

**Metilación del DNA.** Entre las modificaciones que ocurren en el genoma, la metilación tiene funciones importantes como regular los procesos de replicación, transcripción, reparación del DNA y expresión génica.

La regulación de la expresión génica es el producto de la interacción entre los factores de inicio de la transcripción y las secuencias promotoras ubicadas antes del codón de inicio (ATG). En células normales, el 60% de los genes codificantes en humanos, la región promotora es rica en secuencias de citosina-guanina (C-G), denominadas islas CpG. Un mecanismo por el que la célula puede inhibir completamente la expresión génica es evitar la unión de los factores de transcripción a secuencias reguladoras del DNA mediante la metilación de las regiones promotoras, específicamente en las islas CpG.

**Hipermetilación del DNA en el CCR.** Es bien conocida la asociación entre la hipermetilación en las islas CpG localizadas cerca de la región promotora de genes y la inactivación de la transcripción génica, incluyendo



la represión de la transcripción de genes supresores de tumores, genes que regulan el ciclo celular y genes del sistema de reparación del DNA

Concretamente, la hipermetilación del promotor del gen MLH1, que forma parte de los genes MMR, se relaciona con el desarrollo de CCR esporádico y hereditario que presenta inestabilidad de microsatélites, y se encuentra metilado hasta en el 60% de los casos esporádicos de CCR

De manera similar, el gen MGMT, que también forma parte del sistema de reparación del ADN encargado de remover aductos del DNA y prevenir la formación de MMR, se encuentra hipermetilado en el 38% de los pólipos colorrectales; en estos casos, se asocia la inactivación de este gen con el desarrollo CCR y con mutaciones en otros genes involucrados en este tipo de cáncer como APC, KRAS y TP53

Otros genes frecuentemente hipermetilados en el CCR se muestran en la tabla 2.

Gen	Nombre	Función	% Metilación
MLH1	Retinoblastoma	Sistema de reparación del DNA	10-20
MGMT	<i>MutL Homolog 1</i>		60
RB1	06-metilguanina-DNA-metiltransferasa (MGMT)	Supresor de tumores	38
CDH1	E-cadherina		46
CDKN2A	Inhibidor de cinasa dependiente de ciclina 2A		30
RUNX3	Factor de transcripción relacionado con Runt		29
RASSF1A	<i>RAS association domain family 1 isoform A</i>		47

Tabla 2 Genes frecuentemente hipermetilados en el CCR

## 4. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Diversos estudios genéticos, experimentales y epidemiológicos sugieren que el CCR es el resultado de la interacción compleja de factores genéticos, epigenéticos, ambientales, algunos de ellos relacionados con el estilo de vida (incluyendo la dieta), y otras condiciones inflamatorias del tracto digestivo, todos ellos involucrados en el desarrollo del tumor.

En la mayoría de las ocasiones no llegan a conocerse las causas que motivan la aparición del CCR, pero si se han determinado algunos factores de riesgo etiológicos:

- Edad. Para la gran mayoría de las personas, la edad es el factor principal que aumenta el riesgo de CCR, tal y como ocurre con la mayoría de los tumores sólidos. El riesgo aumenta de forma drástica después de los 50 años. El 90% de los CCR se diagnostican después de esta edad.
- Antecedentes familiares. Los antecedentes familiares de CCR en un pariente de primer grado, en especial si la enfermedad se presenta antes de los 55 años, casi duplican el riesgo. Los antecedentes personales de CCR, los adenomas de alto riesgo o el cáncer de ovario también aumentan el riesgo.
- Antecedentes personales. Las personas con una enfermedad intestinal inflamatoria, como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn, tienen un riesgo mucho más alto de CCR. Este riesgo comienza aproximadamente 8 años después del inicio de la enfermedad y se

recomienda que estos pacientes se sometan a colonoscopias de vigilancia frecuentes.

Un meta-análisis de caso-controles y estudios de cohortes identificaron la diabetes como un factor de riesgo independiente para el CCR. Los análisis de subgrupos confirmaron la consistencia de los hallazgos en el tipo de estudio y la población. Esta información puede tener un impacto en las pautas de detección y en la construcción de modelos de riesgo de CCR.

- Factores genéticos. Aunque gran parte de la genética del CCR sigue siendo desconocida, las investigaciones actuales indican que los factores genéticos tienen la mayor correlación con su desarrollo. Un porcentaje pequeño (<5%) de los CCR se presentan en personas con predisposición genética

Como ya se ha comentado anteriormente, la mutación hereditaria del gen APC es la causa de la FAP, hasta tal punto, que las personas afectadas tienen un riesgo cercano al 100% de padecer CCR a los 40 años de edad. El HNPCC o síndrome de Lynch, representa aproximadamente un 40% de riesgo de desarrollar CCR a lo largo de toda la vida; las personas con este síndrome también tienen un mayor riesgo de cáncer urotelial, cáncer de endometrio y otros tipos de cáncer menos comunes.

- Factores dietéticos y relacionados con el estilo de vida
  - Consumo excesivo de bebidas alcohólicas. El análisis conjunto de varios estudios de cohortes señalan un aumento del riesgo con ingestas superiores a 30-45 g/día
  - Tabaquismo. Multitud de estudios observacionales correlacionan el consumo de tabaco con un aumento en la incidencia y mortalidad del CCR
  - Obesidad. Varios estudios de cohortes demuestran de forma significativa la relación entre la obesidad (IMC) y la incidencia y mortalidad por CCR
  - Actividad física. Un meta-análisis de 52 estudios encontró una reducción significativa en la incidencia del CCR en individuos que practicaban ejercicio físico habitual
  - Dieta. Diversos estudios epidemiológicos han vinculado un mayor riesgo de CCR con una dieta rica en carnes rojas y grasas animales, dietas bajas en fibra y una baja ingesta total de frutas y verduras.

## 5. PREVENCIÓN

A pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas y el tratamiento complementario, solo se ha logrado una mejora moderada en la supervivencia de los pacientes que presentan neoplasias avanzadas. Por ello, se deben buscar estrategias de prevención primarias y secundarias que sean eficaces para reducir la morbilidad y la mortalidad por CCR.

### PREVENCIÓN PRIMARIA

#### Medidas relacionadas con el estilo de vida

El establecimiento de hábitos saludables que reduzcan los riesgos asociados al estilo de vida como el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, o la obesidad comentados anteriormente, son la base para la prevención del CCR.

#### Prevención farmacológica y suplementos nutricionales

- Aspirina. En el estudio CAPP2, en el cual se evaluó la aspirina en altas dosis diariamente en individuos con el síndrome de Lynch, una afección hereditaria que aumenta considerablemente el riesgo de CCR y otros cánceres. Los participantes que recibieron aspirina tuvieron una reducción de 63% del riesgo relativo de presentar cáncer colorrectal en comparación con quienes recibieron placebo.

La evidencia se extiende también a quienes tienen un riesgo medio de CCR, como demuestra un análisis reciente de dos grandes estudios de cohortes de larga duración, donde se

relacionó el uso de aspirina durante 6 años o más con una disminución del 19% en el riesgo de CCR y una disminución de 15% en el riesgo de cualquier tipo de cáncer gastrointestinal. Basándose en su análisis, el equipo de investigación estimó que el uso regular de aspirina podría prevenir casi el 11% de los CCR diagnosticados cada año en EEUU, y el 8% de los cánceres gastrointestinales.

- AINEs. Celecoxib, un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2, se estudió en un ECA sobre 83 pacientes con diagnóstico de FAP. Se aleatorizó a recibir celecoxib 400 mg BID, 100 mg BID o placebo. Celecoxib 400 mg demostró eficacia para disminuir la cantidad y el tamaño de los pólipos en las colonoscopias seriadas durante los 6 meses del estudio. El fármaco fue aprobado por FDA para pacientes con FAP, aunque se desconoce si esta intervención se traduce en una menor incidencia de CCR y una mayor supervivencia.
- Vitaminas, calcio y magnesio. Algunos estudios sugieren que los complejos multivitamínicos que contienen folato pueden reducir el riesgo de CCR, pero la evidencia es contradictoria y precisa de mayor investigación. De forma análoga, tampoco es concluyente el efecto protector de la vitamina D sola o asociada a calcio, ya que los bajos niveles séricos de éste se ha relacionado con un mayor riesgo de CCR. Por el contrario, el consumo excesivo de

calcio puede contribuir al cáncer de próstata. También se ha sugerido una posible asociación entre una dieta rica en magnesio y un menor riesgo de CCR, especialmente en mujeres, pero si estudios robustos que lo validen. En definitiva, la American Cancer Society no recomienda el uso de ningún suplemento nutricional con intención preventiva.

- Terapia de restitución hormonal combinada tras la menopausia. El uso de estrógenos y progestágenos tras la menopausia puede reducir el riesgo de CCR. Por el contrario, aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular, y cánceres de mama o pulmón, lo que no recomienda su uso como medida preventiva específica.

## PREVENCIÓN SECUNDARIA O CRIBADO

La prevención secundaria o cribado tiene como objetivo detectar la presencia de pólipos en una fase precoz, antes de que aparezcan síntomas. La finalidad de las pruebas de cribado es evitar el desarrollo de CCR (mediante la extirpación de las lesiones precursoras o pólipos antes de que degeneren en cáncer) y disminuir la mortalidad por esta causa, dado que cuanto antes se detecta el CCR, eleva las tasas de curación.

En función del riesgo establecido para cada segmento de población, las estrategias de cribado pueden variar:

## PREVENCIÓN TERCIARIA O VIGILANCIA

En aquellas personas que ya han padecido pólipos o CCR, deber someterse a vigilancia pretende evitar las consecuencias del desarrollo de estas lesiones. Así, en todos ellos se debe realizar un seguimiento mediante colonoscopia para detectar precozmente la reaparición del cáncer o nuevos pólipos.

El cribado y la vigilancia de los pacientes tratados se discuten más adelante en el apartado correspondiente al diagnóstico.



## 6. HISTOLOGÍA

El tipo histológico más frecuente (>90%) es el adenocarcinoma, originado a partir de células epiteliales de la mucosa colorrectal. Otros tipos más raros incluyen el neuroendocrino, de células escamosas, adenoescamoso, de células fusiformes y el carcinoma indiferenciado.

El adenocarcinoma convencional se caracteriza por una formación glandular, que es la base de la gradación histológica del tumor en carcinoma:

- Bien diferenciado: >95% formación glándulas.
- Moderadamente diferenciado: 50-95% formación de glándulas
- Pobremente diferenciado: <50% formación de glándulas, mayoritariamente sólido

En la práctica, el 70% de los adenocarcinomas se diagnostica como moderadamente diferenciado (20% pobremente; 10% bien diferenciado)

El grado de diferenciación es un factor pronóstico importante de forma que aquellos tumores bien diferenciados tienen un comportamiento más favorable.

La gran mayoría de los CCR son diagnosticados inicialmente por biopsia endoscópica o tras la polipectomía como se verá más adelante.

## 7. DIAGNÓSTICO

Los pacientes con CCR pueden presentarse de tres formas:

-Mediante síntomas y/o signos sospechosos.

-Individuos asintomáticos sometidos a pruebas rutinarias de cribado (screening)

-Ingreso de emergencia con obstrucción intestinal, peritonitis o, en raras ocasiones, tras una hemorragia gastrointestinal aguda

### Manifestaciones clínicas

La mayoría de los pacientes con CRC en etapas tempranas no presentan síntomas y estos pacientes son diagnosticados como resultado de las pruebas de screening.

Aunque el aumento en los test de cribado de CRC en la población ha permitido que se diagnostiquen más casos en una etapa asintomática, la mayoría de los CCR (70-90%) se diagnostican después del inicio de los síntomas.

Los síntomas del CRC se deben típicamente al crecimiento del tumor en el lumen o las estructuras adyacentes, y como resultado suele reflejar un CCR relativamente avanzado.

### Síntomas del tumor local

Los signos y síntomas típicos asociados con el CCR incluyen: [8-13]

- Hematoquecia<sup>3</sup> o melenas<sup>4</sup>
- Dolor abdominal
- Anemia por deficiencia de hierro (no explicable por otras causas)
- Cambios en hábitos intestinales (diarrea, estreñimiento)

La anemia oculta parece un síntoma más común que la aparición de cambios en los hábitos intestinales, como muestra una serie publicada de 388 pacientes cuyos síntomas conllevaron la realización de una colonoscopia diagnóstica, y que presentaban sangrado rectal (37%), dolor abdominal (34%) y anemia (23%) como hallazgos mayoritarios, En un 1,9% se encontró actividad hipermetabólica colónica tras un PET/TAC realizado con una intención diagnóstica distinta, y sólo un 1,3% habían referido cambios intestinales en forma de diarrea. [6]

Menos comunes son la presencia de distensión abdominal y/o náuseas y vómitos, que pueden ser indicadores de obstrucción.

Los síntomas obstructivos son más frecuentes en los tumores que rodean el intestino, y la estenosis que producen se asemeja a una “manzana mordida”, “corazón de manzana” (apple-core) o “anillo de servilletero”, signo visible en distintas modalidades radiológicas.

Entre los pacientes sintomáticos cabe destacar que las manifestaciones clínicas también difieren según la localización del tumor:

<sup>3</sup> La hematoquecia es la exteriorización, a través del ano, de sangre roja fresca o de color rojo oscuro, de forma aislada o junto con las heces.

<sup>4</sup> La melena es la emisión de sangre por vía anal en forma de heces pastosas de color negro, pegajosas, de aspecto brillante y malolientes debido a la presencia de sangre digerida. Requiere una pérdida mayor de 60 ml de sangre y una permanencia en el intestino de unas 8 horas.

- Un cambio en los hábitos intestinales es más frecuente en los tumores de colon izquierdo que en los del lado derecho. Los contenidos fecales son líquidos en el colon proximal y el calibre de la luz es más grande, y, por tanto, es menos probable que los CCR estén asociados con síntomas obstructivos, incluyendo el dolor cólico
- La hematoquecia se produce más a menudo como consecuencia de tumores en el rectosigmoide que por cánceres en el lado derecho.
- La anemia ferropénica por pérdidas de sangre no reconocidas es más común en CRC del lado derecho. Tumores del ciego y del colon ascendente tienen pérdidas diarias de sangre (aproximadamente 9 ml/día) cuatro veces superiores a los de otras localizaciones.
- El dolor abdominal puede ocurrir en tumores de cualquier localización. Puede estar causado por una obstrucción parcial, diseminación peritoneal, o perforación intestinal conducente a una peritonitis generalizada.
- El cáncer rectal puede provocar tenesmo<sup>5</sup>, dolor rectal y una disminución en el calibre de las heces.

## Riesgo de cáncer en función de la sintomatología

El riesgo de CCR en función de los síntomas se ha abordado en varios estudios. Destacan:

<sup>5</sup> Tenesmo rectal: contracción violenta y dolorosa que sufre el recto al expulsar las heces, que se acompaña de la sensación de vaciado incompleto. Produce un deseo continuo de defecar, generalmente improductivo.

- Un meta-análisis de 15 estudios concluyó que la sensibilidad de los síntomas individuales (cambios en hábitos intestinales, anemia, pérdida de peso, diarrea y masa abdominal) era baja para el diagnóstico de CRC (rango 5-64%) y que la especificidad era limitada, tal y como era de esperar para una enfermedad de prevalencia baja. Sin embargo, la especificidad alcanzó >95% para la presencia de sangre oscura rectal y de una masa abdominal palpable en la exploración. Esto indica que los pacientes sin CRC raras veces tienen esos hallazgos y sugiere que la detección de cualquiera de ellos hace probable el diagnóstico de CCR.
- En una revisión sistemática de 62 estudios evaluando la relación entre los síntomas y el CCR, los autores concluyeron que solo el sangrado rectal y la pérdida de peso están asociados con la presencia de CCR, pero con una Odds Ratio diagnóstica relativamente baja.

## Enfermedad metastásica

Los pacientes también pueden manifestar signos y síntomas propios de la enfermedad metastásica. Aproximadamente el 20% de los pacientes presentan enfermedad a distancia en el momento del diagnóstico.

El CCR se puede diseminar por vía linfática y hematológica, como también por rutas contiguas y transperitoneales. Las localizaciones más comunes de las metástasis son: ganglios linfáticos regionales, hígado, pulmones y peritoneo.

Los pacientes pueden referir signos o síntomas referibles a cualquiera de estas áreas, y su presencia usualmente determina enfermedad avanzada, y a menudo, metastásica:

- Dolor en el cuadrante superior derecho
- Distensión abdominal
- Saciedad temprana
- Adenopatía supraclavicular
- Nódulos periumbilicales

Debido a que el drenaje venoso del tracto intestinal es a través del sistema porta, el primer sitio de diseminación hematógena suele ser el hígado, seguido de los pulmones, los huesos y muchos otros sitios, incluyendo el cerebro.

Sin embargo, los tumores que surgen en el recto distal pueden metastatizar inicialmente a los pulmones porque la vena rectal inferior drena hacia la vena cava inferior en lugar de hacia la vena cava inferior portal venoso del sistema.

## Presentaciones inusuales

Hay una serie de presentaciones atípicas del CCR que incluyen:

- Invasión local o perforación contenida que causa la formación de fístulas malignas en zonas de órganos adyacentes, como la vejiga (que produce neumaturia<sup>6</sup>) o el intestino delgado. Esto es más común con

<sup>6</sup> La neumaturia se define como la expulsión de gas por la orina. Se trata de un raro síntoma que puede deberse a diferentes causas. Lo más frecuente es que se origine como una complicación aguda que ha causado una fístula entre el colon y la vejiga.

carcinomas cecales o sigmoides; en este último caso, la condición puede impresionar una diverticulitis.

- Fiebre de origen desconocido, abscesos intraabdominales, retroperitoneales, de la pared abdominal o intrahepáticos, debidos a un cáncer de colon perforado localizado.

La bacteriemia por *Streptococcus bovis* y la sepsis por *Clostridium septicum* se asocian con tumores colónicos malignos subyacentes en aproximadamente 10-25% de los pacientes. En raras ocasiones, otras infecciones extra-abdominales causadas por microorganismos anaerobios del colon (p. ej: *Bacteroides fragilis*) pueden vincularse al CRC

- El CRC demuestra ser el lugar de origen de aproximadamente el 6% de los adenocarcinomas de origen primario desconocido
- El CCR puede diagnosticarse tras el descubrimiento de metástasis hepáticas detectadas incidentalmente durante exploraciones en la vesícula biliar o la ecografía renal, o tomografías computarizadas realizados para la evaluación de otros síntomas (p. ej: disnea).

## Pruebas de laboratorio

No hay determinaciones analíticas de rutina que tengan valor diagnóstico. Aunque el CCR se asocia a menudo con anemia ferropénica, su ausencia no excluye la presencia de enfermedad. Tampoco las pruebas de laboratorio relacionadas con la función hepática se correlacionan con la existencia de metástasis hepáticas.

Marcadores tumorales. Los marcadores séricos convencionales como el antígeno carcinoembrionario (CEA) tienen escaso valor diagnóstico en el cribado del CCR, ya que se solapa con los tumores benignos y son poco específicos en los estadios tempranos. Por su parte, el antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9) presenta una menor sensibilidad diagnóstica. Por todo ello, las guías de práctica clínica no recomiendan su uso en el screening del CCR.

## Cribado

A pesar de las numerosas publicaciones, no se ha dilucidado cuál es la mejor estrategia para el cribado del CCR, ni desde el punto de vista del beneficio-riesgo para lo pacientes, ni según el ratio coste-efectividad de la misma (tabla 3). Las técnicas más utilizadas son:

- Test de sangre oculta en heces (TSOH). Prueba barata y de poco riesgo, basada en la detección de pequeñas cantidades de sangre en las heces mediante un análisis con guayacol. Esta prueba está incluida, con carácter bienal, en los Programas de prevención de cáncer colorrectal de la Comunitat Valenciana, que se dirige a la población de riesgo medio, esto es, hombres y mujeres entre 50 y 69 años, sin antecedentes familiares ni personales para el desarrollo de CCR, que presentan como único factor de riesgo la edad. Los test positivos se remiten a una colonoscopia diagnóstica. El objetivo de este programa es detectar el mayor número posible de lesiones precursoras o cánceres invasores.



- Test inmunoquímico de sangre oculta en materia fecal (FIT). Más sensible y específico que el test clásico, ya que no detecta hemoglobina (Hb) de fuentes alimentarias ni la parcialmente digerida de vías respiratorias altas o del tracto gastrointestinal.
- Colonoscopia. La colonoscopia es el test más versátil para el diagnóstico del CCR, ya que permite:
  - Localizar y biopsiar lesiones a lo largo del intestino grueso
  - La resección de pólipos (polipectomía)
  - Detectar neoplasias sincrónicas. Se definen como dos o más tumores diagnosticados dentro de los 6 meses del CRC inicial, separados por intestino normal, y que no se deben a la extensión directa o la metástasis. Suelen ocurrir en el 3-5% de los pacientes, y su presencia eleva la sospecha clínica de un síndrome de Lynch

A través de esta técnica endoscópica, se observa como la gran mayoría de los CCR son masas endoluminales que surgen desde la mucosa y sobresalen hacia el lumen.

- Las masas pueden ser exofíticas<sup>7</sup> o polipoides
- El sangrado, ya sea en sábana o franco, puede visualizarse si las lesiones son friables, necróticas o ulceradas.

---

<sup>7</sup> Se entiende como lesión exofítica una lesión sólida, excrecente y circunscrita, que hace relieve franco sobre de la mucosa oral normal detectable a la inspección y a la exploración, y generalmente es de consistencia blanda, elástica o duroelástica

- Las masas que rodean completa o parcialmente la circunferencia del intestino se correlacionan con el denominado signo “apple-core”, anteriormente comentado, que se observa en las imágenes radiológicas.
  - Una minoría de las lesiones neoplásicas del tracto gastrointestinal, tanto en individuos sintomáticos como asintomáticos, no son polipoideas, y presentan un aspecto plano o deprimido. En un estudio, estas lesiones se correlacionan en mayor medida con el desarrollo de un carcinoma que la asociada a la existencia de pólipos
- Sigmoidoscopia flexible. Permite la visualización del recto y el colon sigmoide. Permite biopsiar y extirpar los pólipos. El procedimiento requiere menor preparación previa y tiene una menor duración, lo que le convierte en una alternativa a la colonoscopia en algunos casos.
  - Colonoscopia virtual (CTC, colonoscopia por tomografía computerizada o colonografía), ha sido evaluada en pacientes con síntomas sugestivos de CCR tras colonoscopias incompletas, como prueba diagnóstica inicial. La CTC es una simulación por ordenador que ofrece una perspectiva endoluminal del colon distendido lleno de aire. Es una técnica que utiliza imágenes ininterrumpidas obtenidas por TC convencional (espiral o helicoidal) o por resonancia magnética (RM) y un software de postproducción sofisticado que permite al operador “navegar” a través del colon en la dirección elegida.

- Cápsula endoscópica. Es una video-cápsula que toma imágenes del colon. Es un producto sanitario aprobado por EMA y FDA, se utiliza generalmente en aquellos pacientes con colonoscopias incompletas (pese a preparación adecuada) carentes de obstrucción. No obstante, su papel en el screening del CCR todavía es incierto. La última versión de este dispositivo es la PillCam™ COLON 2 system (Medtronic), y mejora el ángulo de visión y la precisión en la detección de pólipos. En varios estudios ha demostrado una sensibilidad entre el 84-89% para la detección de pólipos >6mm.
- Detección de mutaciones del DNA en las heces. Multitest de última generación dirigido a la detección de marcadores de metilación para NDRG4 y BMP3, mutaciones en KRAS y un inmunoensayo sobre Hb humana. Prueba más sensible que el FIT para el CC y lesiones precancerosas de alto riesgo, pero con menor especificidad. El cribado de DNA en heces Cologuard™ fue aprobado por FDA y su utilización está sustentada por varias guías clínicas americanas.

En Estados Unidos, la American Cancer Society recomienda en sus guías de 2018, el cribado del CCR desde los 45 años (riesgo medio) con cualquiera de las siguientes técnicas y periodicidad:

- TSOH anual o FIT anual
- Sigmoidoscopia cada 5 años
- Test DNA en heces cada 3 años

-Colonoscopia diagnóstica cada 10 años

-Colonoscopia virtual (CTC) cada 5 años

Examen de detección	Diseño del estudio	Validez interna	Congruencia	Magnitud del efecto en la incidencia del CCR	Magnitud del efecto en la mortalidad por CCR	Validez externa
TSOH	ECA	Buena	Buena	Pequeña o ninguna probabilidad	15-33%	Razonable
Sigmoidoscopia	ECA	Buena	Buena	20-25%	Cerca de 20-25% para el colon izquierdo	Razonable
Examen digital del recto	Estudio casos y controles	Razonable	Buena	Sin efecto	Sin efecto	Deficiente
Colonoscopia	Estudios de casos y controles; estudios de observación de cohortes en los que se usan controles históricos o de otro tipo; ECA en curso	Deficiente	Deficiente	Cerca de 60-70% para colon izquierdo; incierto para colon derecho	Cerca de 60-70% para colon izquierdo; incierto para colon derecho	Razonable

Tabla 3. Comparativa de la evidencia disponible de distintos test de cribado del CCR

## Vigilancia postpolipectomía. Prevención terciaria

La American Cancer of Gastroenterology (ACG) ha publicado pautas para la vigilancia de pacientes a los que se les ha detectado y eliminado adenomas en la colonoscopia. Estos pacientes deben tener un seguimiento más frecuente, ya que tienen un mayor riesgo de desarrollar adenomas metacrónicos<sup>8</sup> o cáncer de colon.

Según los hallazgos de la colonoscopia, dependerá la periodicidad recomendada de la colonoscopia de seguimiento:

- Sin pólipos: 10 años
- Pólipos hiperplásicos pequeños (<10 mm) en el recto o sigmoide: 10 años
- 1-2 adenomas tubulares pequeños (<10 mm): 5-10 años
- 3-10 adenomas tubulares: 3 años
- 10 adenomas: <3 años
- ≥1 adenoma tubular ≥10 mm: 3 años
- ≥1 adenoma vellosos: 3 años
- Adenoma con displasia de alto grado: 3 años

Para lesiones serradas, los intervalos de vigilancia recomendados son:

- Pólipo(s) serrado sésil <10 mm sin displasia: 5 años
- Pólipo(s) serrado sésil ≥ 10 mm sin displasia: 3 años
- Pólipo serrado sésil con displasia: 1 año

<sup>8</sup> Las neoplasias malignas primarias múltiples se pueden clasificar, según la temporalidad de aparición, en: *sincrónicas*, si se detectan simultáneamente o hasta 6 meses del diagnóstico del primer tumor primario, o *metacrónicas*, si se detectan 6 meses después del diagnóstico del primer tumor

30 SEPTIEMBRE 2019 - 31 MAYO 2020

ACTUALIZACIÓN EN  
ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA  
PARA FARMACÉUTICOS  
ESPECIALISTAS EN  
FARMACIA HOSPITALARIA

-Adenoma serrado tradicional: 1 año

-Síndrome de poliposis serrada: 1 año

## 8. ESTADIFICACIÓN. CLASIFICACIÓN TNM

Una vez establecido el diagnóstico de CCR, la extensión local y distante de la enfermedad debe determinarse para proporcionar un marco para establecer el abordaje terapéutico y el pronóstico.

La estadificación del CCR se realiza según el sistema TNM basado en 3 descriptores: Tumor (tumor primario), Nodo (ganglio linfático regional) y Metástasis (metástasis a distancia) realizado conjuntamente por la American Joint Committee on Cancer (AJCC). La última versión se actualizó en junio 2018 (tabla 4).

Estadio	TNM	Descripción de la característica diferencial (no explícita en categorías anteriores)
0	<b>Tis, N0, M0</b>	Tis: carcinoma in situ N0: sin metástasis en ganglios linfáticos regionales M0: sin indicios de metástasis a distancia
I	<b>T1, T2, N0, M0</b>	T1: tumor con invasión de la submucosa (a través de la capa muscular de la mucosa, pero no dentro de la capa muscular propia). T2: tumor con invasión de la capa muscular propia.
IIA	<b>T3, N0, M0</b>	T3: tumor con invasión de los tejidos pericólicas a través de la capa muscular propia
IIB	<b>T4a, N0, M0</b>	T4a: tumor con invasión del peritoneo visceral (incluso perforación macroscópica del intestino e invasión persistente de áreas inflamatorias en la superficie del peritoneo visceral)
IIC	<b>T4b, N0, M0</b>	T4b: tumor con invasión directa o adherencia a órganos o estructuras adyacentes
IIIA	<b>T1, N2a, M0</b>	N2a = compromiso de 4 a 6 ganglios linfáticos regionales
	<b>T1-2, N1/N1c, M0</b>	N1 = compromiso de 1 a 3 ganglios linfáticos regionales (tumor en los ganglios linfáticos regionales que mide $\geq 0,2$ mm), o cualquier cantidad de depósitos tumorales y todos los ganglios linfáticos identificables están libres de compromiso tumoral. N1c = sin compromiso de ganglios linfáticos regionales, pero con depósitos tumorales en la subserosa, el mesenterio, los tejidos pericólicos no peritonealizados o en los tejidos perirrectales o mesorrectales.
IIIB	<b>T1-T2, N2b, M0</b>	N2b = compromiso de 7 o más ganglios linfáticos regionales.
	<b>T2-T3, N2a, M0</b>	
	<b>T3-T4a, N1/N1c, M0</b>	
IIIC	<b>T3-T4a, N2b, M0</b>	
	<b>T4a, N2a, M0</b>	
	<b>T4b, N1(N1a/N1b/N1c)-N2(N2a/N2b), M0</b>	N1a = compromiso de 1 ganglio linfático regional. N1b = compromiso de 2 o 3 ganglios linfáticos regionales. N2 = compromiso de 4 o más ganglios linfáticos regionales.
IVA	Cualquier T ( <b>TX/T0/T1/T2/T3/T4a/T4b</b> ) Cualquier N ( <b>NX, N0, N1, N1a, N1b, N1c, N2, N2a, N2b</b> ) <b>M1a</b>	TX: tumor primario no evaluable T0: sin indicios de tumor primario NX: ganglios linfáticos regionales no evaluables M1a: metástasis en sitio u órgano sin metástasis peritoneal
IVB	Cualquier T, cualquier N, <b>M1b</b>	M1b: metástasis en 2 o más sitios u órganos sin metástasis peritoneal
IVC	Cualquier T, cualquier N, <b>M1c</b>	M1c: metástasis en superficie peritoneal sola o con metástasis en otros sitios u órganos

Tabla 4. Estadificación del cáncer colorrectal según la AJCC / UICC. Grupos pronósticos por estadios



## 9. PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con CCR depende fundamentalmente de la profundidad de la afectación transmural y de la extensión de la afectación ganglionar. La extensión a través de la pared intestinal y a los órganos vecinos se clasifica en base al sistema TNM.

Las vías de diseminación más frecuentes del CCR son:

- Linfática: habitualmente sigue un orden anatómico ascendente a través de los ganglios que acompañan a los vasos cólicos. Alrededor del 40% de los casos presentan afección ganglionar en el momento del diagnóstico.
- Hematógena: ocurre a través de los vasos de la pared colorrectal y, mediante el drenaje venoso portal, al hígado, que es el órgano más frecuentemente afectado por metástasis en el cáncer de colon. Los tumores del tercio inferior del recto drenan en la cava inferior, por lo cual pueden causar metástasis pulmonares, óseas, cerebrales, etc., en ausencia de metástasis hepáticas.
- Por contigüidad: puede determinar invasión y/o fistulización de órganos vecinos como asas intestinales, vejiga urinaria, vagina, etc.
- Peritoneal: poco frecuente, pero de pronóstico infausto.

El estadio del cáncer al momento del diagnóstico, en referencia a su extensión corporal, determina las opciones de tratamiento e influye directamente en la

supervivencia. Tal y como recogen los datos de la SEER<sup>9</sup>, la supervivencia está inversamente relacionada con el estadio (tabla 5) las tasas de supervivencia relativas aproximadas a 5 años son las siguientes:

Enfermedad	% pacientes	% supervivencia a 5 años
Localizada (enfermedad confinada al lugar primario)	39	89,9
Regional (enfermedad extendida a ganglios linfáticos)	35	71,3
Distante (enfermedad metastásica)	22	14,2
Desconocida (sin estadio)	4	35,4

Tabla 5. Tasas de supervivencia relativas a 5 años según el estadio de la enfermedad

Según los datos publicados por REDECAN, la tasa de supervivencia aproximada a 5 años para los pacientes con cáncer colorrectal en España (todos los estadios) es del 55,20%. En Estados Unidos la cifra alcanza el 64,4%.

La presencia de determinados síntomas tiene importancia pronóstica. Los pacientes que son sintomáticos en el momento del diagnóstico suelen tener una enfermedad más avanzada y un peor pronóstico. En un estudio de 1.071 pacientes con cáncer de colon recién diagnosticado, 217 de los cuales fueron diagnosticados mediante screening, los pacientes no diagnosticados a través de cribado tuvieron un riesgo relativo (RR) significativamente mayor de un tumor más invasivo ( $\geq T3$ ; RR 1.96), afectación nodal (RR 1.92) y enfermedad metastásica al diagnóstico (RR 3.37). Adicionalmente, los pacientes no diagnosticados en un screening tuvieron tasas de

<sup>9</sup> SEER Summary Stage 2000. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. National Cancer Institute. National Institutes of Health. U.S. Department of Health and Human Services.

mortalidad significativamente más altas (RR 3.02) y mayores tasas de recurrencia (RR 2.19), así como una supervivencia más corta e intervalos libres de enfermedad inferiores.

El número total de síntomas puede estar inversamente relacionado con la supervivencia para el cáncer de colon, pero no para el de recto. Por otra parte, si la duración de los síntomas influye en el pronóstico no está claramente dilucidado.

## Factores pronósticos

Algunos de los factores con valor pronóstico más relevantes son:

- Tumor residual. El tumor residual tras la resección quirúrgica es un factor pronóstico adverso que impacta en la supervivencia. La resección completa depende en gran medida del estado del margen de resección circunferencial (radial), que indica la enfermedad residual local todavía observable tras la cirugía. Así, en el contexto del estadio M0, el sistema TNM define R según la enfermedad residual:
  - R0: resección completa del tumor con todos los márgenes histológicamente implicados
  - R1: resección incompleta del tumor que implica a márgenes de resección microscópicos
  - R2: resección incompleta del tumor que afecta al tumor primario, nodos regionales o márgenes macroscópicos
- Nodos regionales. Una vez realizada la cirugía, la afectación de nódulos linfáticos regionales es uno de los predictores de respuesta más fuertes,

solo por detrás de la presencia de metástasis a distancia. La propagación a los nodos es un indicador de QT adyuvante con objeto de reducir el riesgo de enfermedad recurrente en órganos distantes.

El sistema TNM estratifica el riesgo en función del número de ganglios afectados. Los grupos de expertos recomiendan el examen histológico de al menos 12 nodos para valorar el pronóstico. También puede evaluarse la tasa de nodos positivos respecto al total de nodos examinados (LNR; lymph node ratio) como un factor predictor independiente de supervivencia

- Invasión linfovascular/invasión perineural (PNI). Tanto la invasión de venas, particularmente extramurales, y la de vasos linfáticos es un importante factor de mal pronóstico. De igual modo, la invasión de espacios que rodean los nervios. Este factor se incluye en la definición de estadio II de alto riesgo de ASCO, y puede condicionar la elección de QT adyuvante.
- Obstrucción/perforación intestinal. Muchas series de casos reportan que la existencia de obstrucción o perforación intestinal en el momento del diagnóstico del CCR tienen pronóstico adverso. Este último factor clínico-patológico también se incluye en la definición de estadio II de alto riesgo
- Respuesta inmunológica del huésped. La presencia de linfocitos infiltrantes del tumor (TILs; linfocitos CD8+ y CD4+ expuestos a antígenos tumorales) es un factor pronóstico favorable. Más

recientemente, una elevada densidad de linfocitos T reguladores (CD4+CD25+) parece tener una mayor significancia pronóstica.

- Nivel sérico CEA preoperatorio.
  - Niveles CEA  $\geq 5.0$  ng/mL previos a la cirugía tienen un impacto negativo en la supervivencia e independientemente del estadio del tumor (HR mortalidad 1.60, 95% IC 1.46-1.76)
  - Los pacientes con ganglios negativos y CEA elevado tienen peor pronóstico que aquellos con nodos positivos y CEA normal (HR mortalidad 1.75, 95% IC 1.48-2.09)
  - Los pacientes con CEA elevado tienen un pronóstico similar o incluso peor que aquellos que se estratifican en un estadio superior (HR mortalidad 1.58, 95% IC 1.30-1.91)
  - Otros estudios sugieren que niveles de corte de 3.0 ng/mL ofrecen la máxima sensibilidad y especificidad para la recurrencia.
  - En el postoperatorio, niveles elevados de CEA tras la resección sugieren persistencia de la enfermedad y necesidad de estudio. Por este motivo se recomienda la realización del test en los 5 años posteriores a la cirugía en pacientes estadios II/III.

Basado en estos datos, algunos expertos apoyan la incorporación del CEA en la estadificación TNM del CCR.

- Factores moleculares: biomarcadores MMR, BRAF, RAS y HER-2.

- Entre los pacientes con enfermedad localizada, tanto diagnosticados como síndrome de Lynch o sean esporádicos, los tumores dMMR/MSI-H se asocian con mayor supervivencia que los pMMR, ya sean MSI-L, o MSS. La base biológica de este hallazgo se desconoce, MSI es un factor pronóstico clínicamente significativo y cuya detección se recomienda en las guías.
- En el contexto del CCRm, dMMR/MSI-H es un factor predictivo de respuesta para la inmunoterapia y determina la posibilidad de tratamiento de rescate en estos pacientes.
- Las mutaciones activadoras en BRAF, que mayoritariamente ocurren en el codón 600 (V600E), aparecen en <10% de los CCR esporádicos y son un factor pronóstico negativo de gran fuerza en los tumores en estadios tempranos, avanzados o recurrentes, que no presentan MSI-H. En los tumores MSI-H este factor no tiene la misma significancia.
- Existen datos que sugieren que la mutación BRAF V600E confiere resistencia a la terapia anti-EGFR
- Los pacientes candidatos a terapias anti-EGFR debe hacerse un test expandido previo del estado mutacional de RAS (KRAS y NRAS, codones 12 y 13 del exón 2; 59 y 61 exón 3; 117 y 146 exón 4), ya que predice la falta de respuesta a dichos tratamientos. Por tanto, estos fármacos solo pueden emplearse en tumores no mutados (wild-type)

- En los últimos años, la ubicación del tumor en los tumores con RAS no mutado, ha emergido como factor pronóstico y predictivo de respuesta a la quimioterapia asociada a fármacos anti-EGFR. Los tumores de lado derecho presentan peores tasas de supervivencia global, libre de enfermedad y respuesta al tratamiento.
- En el CCRm, la amplificación o sobreexpresión de HER-2 puede tener un valor predictivo de respuesta en una terapia combinada con trastuzumab y lapatinib, no aprobada por las agencias reguladoras.
- Recuento de células tumorales circulantes (CTC). FDA ha aprobado esta tecnología (CellSearch<sup>®</sup>) con factor pronóstico en base a diferentes estudios y tumores (mama, CCR y próstata). Un conteo  $\geq 3$  células/7.5 ml sangre determina un peor pronóstico en el CCRm.
- Clasificación molecular del CCR. Tras varios esfuerzos por establecer una clasificación molecular del CCR basada en la expresión génica y las vías moleculares responsables de la tumorigénesis, la colaboración en red de varios grupos de investigación ha consensuado una clasificación molecular que estratifica 4 subtipos (CMS) para el CCR con valor pronóstico. Se estudiaron, entre otros aspectos, el perfil mutacional, cambios en el número de copias, el estado de microsatélites, metilación DNA, y variables clínico-patológicas (tabla 6).

Subtipo	%	Tipo	Alteraciones	Variables clínicas	Pronóstico
CMS1	14	MSI inmune	MSI; CIMP elevado; Hipermutación; Mutaciones en BRAF; Infiltración inmune y activación	Frecuente en mujeres y tumores de lado derecho Elevado grado histopatológico	Peor supervivencia tras recaída
CMS2	37	Canónico	SCNA elevada Activación WNT Activación MYC	Frecuentes tumores de lado izquierdo	Mejor supervivencia tras recaída. Mayor probabilidad de supervivencia intermedio
CMS3	13	Metabólico	Estado MSI mixto; SCNA bajo; CIMP bajo; Mutaciones en KRAS; Disregulación metabólica		
CMS4	23	Mesenquimal	Infiltración estromal, TGF $\beta$ , angiogénesis	Diagnosticados frecuentemente en estadios avanzados (III/IV)	Peor supervivencia global y supervivencia libre de recaída

CIMP, CpG Island Methylator Phenotype; MSI, microsatellite instability; SCNA, somatic copy number alterations; TGF, transforming growth factor.

Tabla 6. Clasificación molecular del CCR basada en la expresión génica (modificado Guinney et al, 2015)

## Farmacogenética en el cáncer colorrectal

El análisis de determinados biomarcadores genéticos que interfieren en el metabolismo de las fluoropirimidinas y oxaliplatino, fármacos básicos en la QT del CCR, permiten predecir y minimizar los efectos secundarios de estos fármacos.

- Oxaliplatino. Genotipado UGT1A1 y ERCC1
  - La uridina-difosfoglucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) participa en la desactivación metabólica del SN-38, el metabolito activo de irinotecán, a glucurónido SN-38 inactivo (SN-38G). El



gen UGT1A1 es altamente polimórfico, lo que da lugar a una gran variabilidad de capacidades metabólicas entre individuos. Una variación específica del gen UGT1A1 incluye un polimorfismo en la región del promotor y se conoce como variante UGT1A1\*28. Esta variante y otras deficiencias congénitas en la expresión del gen UGT1A1 (como el síndrome de Crigler-Najjar y el síndrome de Gilbert) se asocian con una reducción de la actividad de la enzima. Datos de un metanálisis indican que los individuos con el síndrome de Crigler-Najjar (tipos 1 y 2) y los individuos homocigotos para el alelo UGT1A1\*28 (síndrome de Gilbert) presentan un mayor riesgo de toxicidad hematológica (grados 3 y 4) tras la administración de irinotecán en dosis moderadas o altas (> 150 mg/m<sup>2</sup>). No se estableció relación entre el genotipo UGT1A1 y la aparición de diarrea inducida por irinotecán.

A los pacientes homocigotos para el alelo UGT1A1\*28 se les debe administrar la dosis inicial normal de irinotecán. Sin embargo, estos pacientes deben ser vigilados para detectar posibles reacciones adversas hematológicas. Se debe considerar una reducción de la dosis inicial de irinotecán en pacientes que hayan experimentado previamente reacciones adversas hematológicas con el tratamiento anterior. No se ha establecido la reducción exacta de la dosis para esta población de pacientes,

y cualquier modificación posterior de la dosis debe basarse en la tolerancia del paciente al tratamiento.

Por el momento no existen datos suficientes para extraer conclusiones acerca de la utilidad del genotipado del UGT1A1, y las guías no recomiendan su determinación sistemática.

- Genotipado ERCC1 (Excision Repair Cross-Complementing 1). Esta enzima forma parte de un grupo que interviene en la reparación de los daños producidos en el DNA por el efecto antitumoral de los platinos (oxaliplatino y cisplatino) y, por tanto, en la resistencia a estos quimioterápicos.

El análisis de los niveles de expresión de ERCC1 mediante detección de mRNA por PCR sugiere que la mayor expresión del gen, tanto a nivel de mRNA como de la proteína, se asocia con una menor eficacia al tratamiento. Incluso se ha postulado el valor predictivo de los distintos polimorfismos de ERCC1.

Su determinación todavía no se recomienda como práctica clínica habitual.

- Fluoropirimidinas. Genotipado de TS y DPD

El 5-FU y sus profármacos (capecitabina y tegafur) pertenecen al grupo de los antagonistas de pirimidinas y basan su mecanismo de acción en la formación de metabolitos intermediarios que actúan sobre la enzima timidilato sintasa (TS), bloqueando la síntesis de ácidos nucleicos. Al mismo tiempo, un 80- 90% del 5-FU suministrado se

degrada mediante la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). Tanto TS como DPD poseen polimorfismos genéticos que se relacionan con la respuesta y la toxicidad al 5-FU.

- Genotipado de TS. La enzima TS se ha postulado como un factor de resistencia al tratamiento del CCR. Actúa como factor limitante en la síntesis de nucleótidos de pirimidina, y por tanto, es un objetivo sobre el que 5-FU ejerce su citotoxicidad. Diversos estudios sugieren que los pacientes con niveles bajos de TS son más sensibles a las fluoropirimidinas. Por el contrario, determinados alelos (TSER3 y Del6) aparecen más frecuentemente en individuos que no responden al tratamiento. Sin embargo, la evidencia es controvertida, y existen otras publicaciones que no correlacionan significativamente este efecto. Por este motivo, no se recomienda la determinación sistemática de TS en los pacientes con CCR
- Genotipado de DPD: entre las variantes descritas para este gen, el denominado IVS14-1G>A constituye una mutación que origina una proteína con actividad enzimática reducida y, por tanto, con una menor capacidad de detoxificación y una elevada toxicidad al tratamiento. En general, la toxicidad relacionada con la administración de 5-FU incluye síntomas gastrointestinales, mielosupresión y excepcionalmente neurotoxicidad (< 1%). El

déficit de DPD<sup>10</sup> tiene una prevalencia estimada del 3-5% en la población general, y no se manifiesta fenotípicamente hasta que se produce la exposición a 5-FU, pudiendo desencadenarse un cuadro similar al que tendría lugar en una situación de sobredosificación accidental, incluyendo fiebre (asociada a una marcada neutropenia), mucositis, estomatitis y diarrea. En los casos más graves aparecen complicaciones neurológicas, tales como ataxia cerebelar, alteraciones de la función cognitiva, y en casos extremos, coma e incluso la muerte. La ficha técnica del medicamento recuerda que 5-FU no debe administrarse a pacientes homocigotos para DPD.

---

<sup>10</sup> El déficit total de DPD constituye una enfermedad rara autosómica recesiva que se manifiesta en la primera infancia y se caracteriza por déficit neurológico, retraso mental, convulsiones e hiperuraciluria

## 10. TRATAMIENTO

### 10.1. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE COLON

El tratamiento del CC se fundamenta en tres abordajes terapéuticos: cirugía, radioterapia (RT) y tratamiento farmacológico. La utilización depende en gran medida del estadio de la enfermedad (tabla 7).

En líneas generales, el papel de cada uno de estos puede resumirse del siguiente modo:

- La cirugía es el tratamiento de elección y la única modalidad curativa para el cáncer de colon localizado (estadios I-III) y, potencialmente, proporciona la única opción de curación para pacientes con enfermedad metastásica (estadio IV) limitada en hígado y/o pulmón. No obstante, el uso adecuado de resecciones electivas de colon en pacientes no obstruidos con enfermedad en estadio IV son una fuente de debate continuo. Por este motivo, el tratamiento farmacológico es el estándar en estos pacientes, y en algunos casos, gracias a la optimización de los esquemas de QT, permite disminuir el volumen y el número de metástasis, facilitando la resección quirúrgica posterior.
- En la actualidad, el papel de la RT se limita a la terapia paliativa para metástasis seleccionadas, como óseas o cerebrales, ya que el colon se considera un órgano radorresistente, a diferencia del tumor de recto el que es radiosensible.

30 SEPTIEMBRE 2019 - 31 MAYO 2020

ACTUALIZACIÓN EN  
ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA  
PARA FARMACÉUTICOS  
ESPECIALISTAS EN  
FARMACIA HOSPITALARIA

- La QT adyuvante tras la cirugía, se ha estandarizado en los pacientes con enfermedad en estadio III. Su finalidad es reducir el riesgo de enfermedad recurrente (erradicando micrometástasis a distancia) con objeto de mejorar la supervivencia libre de progresión. Su uso en enfermedad en estadio II es controvertido, con estudios en curso que buscan confirmar qué marcadores podrían identificar a los pacientes que se beneficiarían de esta.
- El tratamiento farmacológico es la base del manejo de los pacientes con enfermedad metastásica. Los agentes biológicos y la terapia dirigida han asumido un papel importante en el tratamiento de estos casos, con una selección cada vez más guiada por el análisis genético del tumor.

Enfermedad	Estadio pronóstico	Opción de tratamiento estándar	
Localizada	0, I	Cirugía	
	II		Cirugía
		Alto-riesgo	Cirugía
			Quimioterapia adyuvante (valorable)
	III	Cirugía	
		Quimioterapia adyuvante	
Metastásica y recidivante	IV	Cirugía	
		Quimioterapia neoadyuvante	
		Tratamiento de las metástasis hepáticas	Ablación local
		Quimioterapia adyuvante	
		Quimioterapia intraarterial	
	Tratamiento de la recidiva	Cirugía	
		Quimioterapia y terapia dirigida	

Tabla 7. Opciones de tratamiento estándar del cáncer de colon según el estadio de la enfermedad

### 10.1.1. ENFERMEDAD LOCALIZADA

#### Estadio 0

El cáncer de colon en estadio 0 es el tipo de lesión más superficial y se limita a la mucosa sin invasión de la lámina propia. Debido a que es superficial, el procedimiento quirúrgico puede ser limitado.

Cirugía: extirpación local o polipectomía simple con márgenes limpios o resección del colon para lesiones más grandes que no son susceptibles de extirpación local.

#### Estadios I y II

Debido a que es localizado, el cáncer de colon en estadio I tiene una tasa de curación alta tras la resección.

Cirugía: resección quirúrgica amplia (colectomía) y anastomosis. El abordaje elegido, sea una colectomía abierta o laparoscópica, ofrecen tasas de recidiva y supervivencia similares.

Quimioterapia adyuvante. Sigue en evaluación clínica al no haber generado hasta la fecha una evidencia concluyente.

En pacientes con estadio I, las tasas de curación tras la cirugía son superiores al 90% lo que contraindican la QT adyuvante

El posible valor de la quimioterapia adyuvante para los pacientes con cáncer de colon en estadio II es controvertido.



Hay datos de fuerza intermedia y calidad moderada que sugieren que un subgrupo de pacientes con un mayor riesgo de recidiva puede obtener un beneficio de supervivencia asociando QT adyuvante a la cirugía

Aunque hay varias características tumorales que se asocian a un peor pronóstico en estadio II, no existe una definición estándar de alto riesgo, y en las guías de ASCO se asumen las siguientes características como definitorias:

- Invasión vascular extramural
- Tumores grado 3 / pobremente diferenciados
- Tumores estadio T4 / perforación intestinal,
- Tumores obstructivos,
- Tumores mucinosos,
- Tumores, menos de 12 ganglios linfáticos resecados en la cirugía,
- Tumor en ciernes.

Estas características coinciden en su mayoría con las valoradas por los documentos de la NCCN o ESMO.

La falta de evidencia concluyente en estos casos y el efecto modesto de la terapia adyuvante en pacientes con enfermedad en estadio II de riesgo estándar, hacen que el panel de ASCO contemple la adyuvancia en los siguientes casos:

- Pacientes estadio II de alto riesgo y MMR competentes (pMMR/MSS) pueden recibir QT adyuvante tras valorar el beneficio-riesgo con el paciente.

- En los casos de dMMR/MSI se requiere evaluación porque puede influir en la selección de la QT adyuvante

### Estadio III

En el cáncer de colon en estadio III hay compromiso ganglionar. Los estudios demuestran que el número de ganglios linfáticos comprometidos afecta el pronóstico; los pacientes con compromiso de 1 a 3 ganglios linfáticos tienen una supervivencia significativamente mejor que los pacientes con compromiso de 4 o más ganglios.

Cirugía: se aplica el mismo abordaje que en los estadios I/II

Quimioterapia adyuvante. La QT adyuvante se basa en la combinación de los siguientes citostáticos: 5-Fluorouracilo (5-FU), asociado a ácido folínico (LV), Oxaliplatino, Capecitabina

- 5-Fluorouracilo

El fluorouracilo es un análogo de la pirimidina uracilo, que se comporta como antimetabolito e interfiere en la síntesis del DNA. Antes del año 2000 era la única quimioterapia citotóxica disponible en el entorno adyuvante para pacientes con cáncer de colon en estadio III.

En muchos de los estudios aleatorizados iniciales sobre 5-FU para el entorno adyuvante no se logró demostrar una mejora significativa en la supervivencia global (SG) de los pacientes. En estos ensayos se usó 5-FU solo o asociado con semustina.

Posteriormente se asoció a levamisol demostrando beneficio en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la SG<sup>11</sup>.

Estudios posteriores demostraron la eficacia de la combinación 5-FU y ácido fólico (leucovorina, LV) en distintos regímenes, frente a las combinaciones con semustina, levamisol o vincristina. Estos estudios situaron al esquema Roswell Park como esquema adyuvante preferido en Estados Unidos por su menor toxicidad y facilidad de uso en comparación con el referente en Europa de la Clínica Mayo.

A finales de los años 90 y principios de este siglo, varios estudios permitieron concluir:

- El tratamiento con 5-FU y LV durante 6 a 8 meses es equivalente al tratamiento durante 12 meses.
- El tratamiento con 5-FU y LV durante 24 semanas es equivalente al tratamiento durante 36 semanas.
- Las dosis altas de LV son equivalentes a las dosis bajas de leucovorina.
- En un meta-análisis de 7 ensayos no se encontraron diferencias significativas en la eficacia o la toxicidad para los pacientes de 70 años o menos en comparación con los pacientes mayores de 70 años.

<sup>11</sup> Semustina: Agente alquilante (nitrosourea; metil-lomustina). Dejado de utilizar en el CCR por incrementar el riesgo de leucemia; Levamisol (derivado imidazotiazol), es antihelmíntico e inmunomodulador

La toxicidad más relevante de 5-FU es la mielosupresión, trastornos gastrointestinales (mucositis, diarrea), anomalías isquémicas en el ECG, alopecia y eritrodisestesia palmo-plantar.

- Capecitabina

Autorizada en 2001, capecitabina es una fluoropirimidina oral que pasa por una conversión enzimática de tres pasos y se convierte en 5-FU durante el paso final en la célula tumoral. Para los pacientes con cáncer de colon en estadio III, la capecitabina en monoterapia proporciona resultados equivalentes al 5-FU y LV intravenosos.

En un estudio multicéntrico europeo (X-ACT) se comparó capecitabina (1250 mg/m<sup>2</sup> administrada 2 veces al día durante los días 1-14, cada 21 días), frente al régimen de la Mayo Clinic en pacientes con cáncer de colon en estadio III. En el estudio se demostró que la SLE a 3 años es equivalente para los pacientes que recibieron capecitabina o 5-FU con LV. La eritrodisestesia palmoplantar y la hiperbilirrubinemia fueron significativamente más frecuentes en los pacientes que recibieron la capecitabina, pero la diarrea, las náuseas o los vómitos, la estomatitis, la alopecia y la neutropenia fueron significativamente menos frecuentes que los producidos por 5-FU.

- Oxaliplatino

Oxaliplatino es un fármaco antineoplásico perteneciente a una clase nueva de compuestos de platino en los que el átomo de platino está formando un complejo con un 1,2-diaminociclohexano (DACH) y un grupo oxalato. Se ha observado una acción citotóxica sinérgica con el 5-fluorouracilo tanto in vitro como in vivo, con un perfil de toxicidad similar, a excepción de la neuropatía sensorial periférica, que oxaliplatino induce de forma característica.

En el estudio MOSAIC, 2.246 pacientes de cáncer de colon en estadio II/III sometidos a resección, se encontró que los efectos tóxicos y la eficacia de FOLFOX-4 (oxaliplatino, LV y 5-FU) fueron comparables a los del mismo régimen de 5-FU y LV sin oxaliplatino administrado durante 6 meses. En el análisis de subgrupos, la SG a 6 años de los pacientes con cáncer de colon en estadio III fue ligeramente mejor en los que recibieron FOLFOX-4, a costa de una mayor frecuencia de efectos tóxicos, principalmente neutropenia (41% >grado 3) y neuropatía sensitiva periférica reversible (12,4% >grado 3).

En el estudio aleatorizado de fase III NSABP C-07, se asignaron al azar 2.407 pacientes de cáncer de colon en estadio II o III para recibir terapia adyuvante con 5-FU y LV o el esquema FLOX (5-FU y LV semanal con administración de oxaliplatino en las semanas

1, 3 y 5 de cada ciclo de 6 semanas). La SLE fue significativamente más larga en el grupo de tratamiento que recibió FLOX, y no hubo diferencias significativas en la SG. Entre los pacientes que recibieron FLOX, presentaron mayor toxicidad grado 3/4 (36,9 % diarrea, 16,1 % deshidratación).

La mayoría de las guías han adoptado el régimen FOLFOX como el tratamiento estándar y referente en los ensayos clínicos en estadio III, debido a la menor toxicidad mostrada por el esquema FLOX semanal.

La combinación de capecitabina y oxaliplatino (CapeOX; también denominado CAPOX o XELOX) es un tratamiento estándar aceptado para pacientes con cáncer de colon metastásico, tras los datos mostrados por un ECA fase III, sobre 1.886 pacientes en estadio III sometidos a resección evaluando la adyuvancia con el esquema CapeOX (1000 mg/m<sup>2</sup> de capecitabina 2 veces al día, los días 1 a 14 cada 21 días, y 130 mg/m<sup>2</sup> de oxaliplatino cada 21 días durante 8 ciclos), en comparación con o 5-FU y LV en bolo (regímenes Roswell Park o Mayo Clinic), demostrando que la tasa de SG y SLE a 7 años fue ligeramente superior.

La duración de la terapia adyuvante con oxaliplatino se ha vuelto un tema de debate debido a la tasa elevada de neuropatía acumulativa e incapacitante. El estudio IDEA fue un análisis

prospectivo combinado y planificado con anterioridad de 6 estudios realizados de manera simultánea, cuyo objetivo fue evaluar la no inferioridad de la adyuvancia con FOLFOX o con CAPOX administrados durante 3 o 6 meses. En total reclutó a 13.025 pacientes con CCR estadio III, de los cuales 12.834 cumplieron los criterios del análisis por ITT. Al cabo de una mediana de seguimiento de 41,8 meses, globalmente no se confirmó la ausencia de inferioridad de los esquemas de 3 meses en comparación con los de 6 meses, en base al endpoint primario de SLE.

En el análisis de subgrupos se observó que el esquema FOLFOX 6 meses es superior al de 3 meses. Por el contrario, CAPOX 3 meses es no inferior al régimen de 6 meses y consecuentemente menos tóxico. Concretamente, desde el punto de vista del riesgo estratificado, los pacientes con tumores de riesgo alto responden mejor a la terapia de 6 meses de duración independientemente del esquema, mientras que los pacientes de riesgo bajo, los esquemas CAPOX de 3 meses resultaron no inferiores. Este hecho sugiere que CAPOX parece ser un poco más activo que FOLFOX en el entorno adyuvante.

El estudio IDEA ha generado mucho debate acerca de la duración óptima del tratamiento. Se recomienda que los pacientes y los médicos evalúen las ventajas y desventajas de

una posible eficacia reducida del tratamiento de 3 meses frente a un aumento definitivo del riesgo de toxicidad, en especial de la neuropatía acumulativa.

Esquema QT adyuvante	Descripción
<b>mFOLFOX-6</b> (FOLFOX-6 modificado)	Oxaliplatino 85 mg/m <sup>2</sup> d1, LV 400 mg/m <sup>2</sup> IV d1, 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> IV bolus d1 + 2400 mg/m <sup>2</sup> 46-48h infusión continua; ciclo cada 2 semanas, 6 meses de terapia postoperatoria
<b>sLV5FU2</b> (5-FU/LV simplificado, infusión bisemanal)	LV 400 mg/m <sup>2</sup> IV d1, 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> IV bolo + 2400 mg/m <sup>2</sup> infusión continua 46-48h; ciclo cada 2 semanas, 6 meses de terapia postoperatoria
<b>Capecitabina</b>	Capecitabina 1000-1250 mg/m <sup>2</sup> 2 veces/día, d1-14 cada 3 semanas, 6 meses
<b>CapeOx (XELOX)</b>	Oxaliplatino 130 mg/m <sup>2</sup> IV d1, Capecitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> 2 veces/día d1-14; ciclo cada 3 semanas, 6 meses de terapia postoperatoria
<b>5-FU/LV</b> (Roswell Park)	LV 500 mg/m <sup>2</sup> IV bolo d1, 8, 15, 22, 29 y 35, y 1 h después 5-FU 500 mg/m <sup>2</sup> IV bolo d1, 8, 15, 22, 29 y 35, cada 8 semanas, 6 meses de terapia
<b>Clínica Mayo</b>	LV 20 mg/m <sup>2</sup> IV bolo d1-5; 5-FU 425 mg/m <sup>2</sup> IV bolo, d1-5; ciclo cada 2 semanas, 12 ciclos
<b>FLOX</b>	Oxaliplatino 85 mg/m <sup>2</sup> IV d1, 15 y 29, LV 500 mg/m <sup>2</sup> IV bolo d1, 8, 15, 22, 29 y 36, 5-FU 500 mg/m <sup>2</sup> IV bolo d1, 8, 15, 22, 29 y 36; cada 8 semanas, 3 ciclos

Tabla 8. Descripción de los esquemas de QT adyuvante más utilizados

Los regímenes de QT preferentes para la NCCN (National Comprehensive Cancer Network; mayo 2019, versión 2) para la terapia adyuvante para pacientes con cáncer de colon no metastásico resecado según el estadio son (tabla 9):



Estadio patológico	Necesidad de QT adyuvante	Observaciones
<b>I</b>	No	-
<b>II bajo riesgo y MSI-H</b>	Se puede considerar	Sugerir ensayo clínico, Observación sin tratamiento QT con capecitabina
<b>II alto riesgo</b>	Si	5-FU/LV, capecitabina, FOLFOX, CapeOx, FLOX Observación sin tratamiento
<b>III bajo riesgo (T1-3,N1)</b>	Si	CapeOx (3 meses) o FOLFOX (3 a 6 meses).
<b>III alto riesgo (T4,N1-2 y cualquier T,N2)</b>	Si	CapeOx (3 a 6 meses) o FOLFOX (6 meses)

*Tabla 9. QT adyuvante. Esquemas preferentes según el estadio. NCCN guidelines. v2. May 2019*

Cabe reseñar que irinotecán, pese a ser un citostático que presenta una actividad marcada en el CCR, no ha demostrado eficacia en la terapia adyuvante en varios estudios (CALBG, ACCORD-02 y PETACC-3).

Por otra parte, los fármacos biológicos tampoco han demostrado resultados favorables en el tratamiento adyuvante cuando se adicionan a la QT.

### Seguimiento de los pacientes con CCR estadios II/III

Distintas sociedades científicas (ESMO, ASCO; NCCN y ACCRS12) recomiendan el seguimiento de los pacientes con CCR en estadios II/III tras la cirugía. Todas ellas coinciden en la necesidad de

programar una vigilancia regular durante al menos 5 años después de la resección, y esa vigilancia debe incluir examen físico, análisis de CEA, colonoscopia y TAC abdominal y torácico. La frecuencia de las pruebas difiere entre los organismos citados. Si la colonoscopia completa no es practicable por un CCR obstructivo se opta por una CTC o un enema de bario de doble contraste.

### 10.1.2. ENFERMEDAD METASTÁSICA Y RECIDIVANTE

Las estrategias de tratamiento para los pacientes con CCRm deben individualizarse e implican a varios especialistas que, idealmente, deben conformar un comité de tumores experto.

En primer lugar, debe identificarse si el paciente tiene una enfermedad metastásica a priori resecable. De esta forma se distinguen distintos abordajes:

- Metástasis colorrectales resecables
- Enfermedad metastásica potencialmente resecable
- Enfermedad no resecable: Quimioterapia

#### Metástasis colorrectales resecables

Las metástasis más frecuentes tienen lugar en el hígado. También pueden localizarse a nivel pulmonar o peritoneal.

Las metástasis hepáticas resecables (MHR) son aquellas que permiten una resección R0, y un volumen hepático remanente de al menos el 20-25% del total del hígado. Determinados factores preoperatorios

pronósticos permiten clasificar a los pacientes resecables en alto riesgo y bajo riesgo (tabla 10):

Tumor primario en estadio T4	Riesgo
≥4 metástasis hepáticas	Bajo riesgo: <3 factores Alto riesgo. ≥3 factores
≥5 cm en la metástasis de mayor tamaño	
CEA ≥5 ng/ml	

Tabla 10. Clasificación pronóstica preoperatoria de los pacientes resecables

La secuencia de administración de la QT asociada a la cirugía no está claramente dilucidada, siendo factibles tanto la QT perioperatoria antes de la resección (neoadyuvante) y luego en el postoperatorio, o solo QT adyuvante tras la intervención.

- En los pacientes de bajo riesgo, la QT perioperatoria puede no ser necesaria, ya que no hay evidencia que la respalde
- En los pacientes de alto riesgo, la QT perioperatoria si está recomendada, habiendo demostrado mejoría en la SG.
- La QT preferida es FOLFOX (o CAPOX) en base a los resultados del estudio EPOC. No hay recomendación de uso de terapias anti-EGFR; el estudio New EPOC no demostró el efecto de cetuximab asociado a la QT. Tampoco hay datos probatorios de la adición de bevacizumab.

Cuando las metástasis ocurren en el pulmón, la resección dependerá de la localización anatómica y la extensión, con miras a mantener una funcionalidad adecuada. La resección combinada de metástasis

hepáticas y pulmonares puede llevarse a cabo en pacientes muy seleccionados.

Los pacientes con carcinomatosis peritoneal limitada, la cirugía citorreductora asociada a QT hipertérmica intraperitoneal (HIPEC) puede ser una alternativa asumiendo la complejidad de esta técnica y tras una cirugía óptima.

### Tratamientos ablativos locoregionales

Existen abordajes no quirúrgicos en metástasis confinadas a un solo órgano (principalmente el hígado) que pueden proporcionar ventajas adicionales al uso de la terapia sistémica sola, fundamentalmente cuando la resección no es factible. Las principales técnicas son:

- Ablación térmica. Aunque existen distintas técnicas (ablación por microondas, con etanol o crioablación), la más estudiada en las metástasis hepáticas es la ablación por radiofrecuencia (RFA). En un estudio fase II (CLOCC), 149 pacientes se aleatorizaron para recibir terapia sistémica sola o asociada a RFA. Ambos brazos alcanzaron SG a 30 meses (>38%), pero la SLP a 3 años fue superior en el brazo combinado (27% vs. 10,6%; HR 0,63,  $p=0,025$ )
- Quimioembolización. La quimioembolización hepática transarterial (TACE) con microesferas embebidas en fármaco (drug-eluting beads; DEB) se ha probado en varios estudios.

Concretamente las esferas cargadas de irinotecán (DEBIRI) han demostrado mejora significativa en la SG frente a FOLFIRI (22 vs. 15 meses;  $p=0,031$ ) con una toxicidad aceptable. En otro estudio la asociación FOLFOX/bevacizumab/DEBIRI se mostró superior a FOLFOX/bevacizumab en términos de tasas de respuesta objetiva (TRO; 78% vs. 54% a 2 meses;  $p=0,02$ )

- Radioembolización. La radioembolización a través de la arteria hepática con microsferas de Itrio-90 (Y-90) asociado a 5-FU, se ha estudiado en pequeños ensayos. El estudio SIRFLOX aleatorizó a 590 pacientes CCRm con metástasis hepáticas y naïve a QT, a recibir mFOLFOX+Bevacizumab o mFOLFOX+Bevacizumab asociado a radioterapia interna selectiva (SIRT) usando Y-90, demostrando retraso significativo en la progresión hepática en el brazo del estudio (20,5 vs. 12,6 meses; HR 0,69,  $p=0,002$ ) frente a la QT sola.
- Irradiación de alta precisión hipofraccionada. Varios estudios evalúan distintas técnicas de radioterapia de alta precisión que permiten administrar en pocas sesiones dosis muy altas de irradiación, eficaces y mejor toleradas por los pacientes. Entre estas técnicas destacan la radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT), y la braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR). La SBRT es una alternativa no invasiva en pacientes oligometastásicos de hígado o pulmón seleccionados.

La SEOM en sus guías de 2018, recomienda, asumiendo las limitaciones de la evidencia disponible, las siguientes opciones:

- Ablación térmica o SBRT en pacientes con un número limitado de metástasis hepáticas o pulmonares no resecables
- Quimioembolización y radioembolización en pacientes altamente seleccionados con metástasis hepáticas

### Enfermedad metastásica potencialmente resecable

Los pacientes con metástasis confinadas a un solo órgano (hígado o pulmón) que inicialmente no son resecables, pueden ser tributarios de una segunda cirugía tras realizar una terapia de conversión. La supervivencia de los pacientes resecados tras la terapia de conversión es ligeramente menor que la de los pacientes resecados inicialmente, pero superior a la de los pacientes en los que nunca llega a ser factible la cirugía.

La terapia de conversión consiste en una inducción intensiva con un doblete de QT más un agente biológico, o un triplete asociado o no a un biológico. En los tumores wild-type, los fármacos anti-EGFR (cetuximab, panitumumab) puede ser más efectivos que bevacizumab en la regresión del tumor, especialmente en los tumores de localización izquierda (tabla 11).

Perfil molecular	Esquemas	
RAS mutado	XELOX o FOLFOX o FOLFIRI o FOLFOXIRI + bevacizumab	
RAS wild type	Localización derecha*	<i>Igual que RAS mutado</i>
	Localización izquierda	FOLFOX o FOLFIRI o FOLFOXIRI** + anti-EGFRs
BRAF mutado	FOLFOXIRI + bevacizumab	

\* La adición de anti-EGFRs a CCRm RAS no mutado y lado derecho es controvertida

\*\* La combinación FOLFOXIRI+ANTI-EGFRs no ha sido suficientemente evaluada

Tabla 11. Terapia de conversión (guías SEOM 2018)

## Enfermedad no resecable. Quimioterapia

El principal objetivo de la quimioterapia sistémica en los pacientes CCRm no resecables es la prolongación de la supervivencia, y el alivio de los síntomas de la enfermedad para mejorar y mantener la calidad de vida.

### Primera línea

La terapia sistémica inicial para los pacientes con enfermedad avanzada o metastásica, en el contexto de los cuidados continuados, se diferencia según la idoneidad de estos para recibir o no terapia farmacológica intensiva, teniendo en cuenta sus propias circunstancias y preferencias.

La terapia intensiva se fundamenta en los mismos esquemas utilizados en el tratamiento adyuvante, incluyendo en este caso a irinotecán como alternativa, y según el perfil mutacional del tumor, la posibilidad de adicionar un anticuerpo monoclonal dirigido contra los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR; cetuximab o panitumumab) o contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR; bevacizumab).

- Irinotecán

Irinotecán (CPT-11) es un derivado de la camptotecina que actúa como inhibidor específico de la DNA topoisomerasa tipo I, bloqueando la replicación del DNA. Su metabolito, SN-38, es más activo y citotóxico, e implicado en la toxicidad gastrointestinal.

Está indicado en el tratamiento de primera línea del CCRm en combinación con 5-FU y LV o capecitabina, y asociado o no a un fármaco anti-EGFR o anti-VEGF

La toxicidad más relevante atribuible a irinotecán es la diarrea tardía grave (por acción directa del SN-38 sobre la mucosa), náuseas/vómitos, neutropenia, anemia y trombocitopenia. La diarrea precoz puede prevenirse incorporando atropina como fármaco de soporte antes de su administración, ya que se relaciona con el efecto colinérgico provocado por irinotecán al inhibir la acetilcolinesterasa.



- Raltitrexed

Raltitrexed es un fármaco clásico de finales de los años 90, no aprobado por la FDA, que actúa como antimetabolito del folato con actividad inhibitoria directa y específica frente al enzima timidilato sintetasa (TS). Está aprobado en el CCR avanzado cuando la terapia 5-FU/LV no es apropiada para el paciente. Se ha estudiado en distintas combinaciones mostrando la mayor eficacia en régimen con oxaliplatino (TOMOX). Su papel en la práctica actual se limita a aquellos pacientes con factores de riesgo cardiovascular o cardiotoxicidad previa que contraindica el uso de fluoropirimidinas, ya que su perfil de toxicidad es más favorable en este aspecto.

Las principales combinaciones refrendadas por las guías NCCN actuales se muestran en la tabla.

- Fármacos anti-EGFR

Cetuximab, anticuerpo monoclonal quimérico cuya diana es el receptor de crecimiento del está indicado en primera línea del CCRm en aquellos pacientes con gen RAS nativo, asociado a esquemas con irinotecán o FOLFOX, y en monoterapia tras fracaso a estas combinaciones.

Brazo estudio	Brazo control	Línea tratamiento	SG control	Ganancia SG	HR (IC 95%)
Cetuximab + FOLFIRI	FOLFIRI	1ª metastásico (análisis post-hoc KRAS wt, NRAS wt)	20,2 meses	8,2 meses	0,69 (0,54-0,88)
Cetuximab	BSC*	KRAS wt mestastásico refractario	4,8 meses	4,7 meses	0,55 (0,41-0,74)

\* Best Supportive Care

Tabla 12. Resumen de la evidencia de cetuximab en el CCRm

Panitumumab por su parte, es también requiere la ausencia de mutación en el gen RAS, y puede utilizarse en primera línea asociado a FOLFOX o FOLFIRI, y en segunda línea asociado a FOLFIRI si la QT inicial con fluoropirimidinas no lo incluía, o en monoterapia si tras fracaso a los esquemas anteriores basados

Brazo estudio	Brazo control	Línea tratamiento	SG control	Ganancia SG	HR (IC 95%)
Panitumumab + FOLFIRI	FOLFIRI	2ª metastásico	13,9 meses	2,3 meses	0,81 (0,63-1,03) NEB
Panitumumab + FOLFOX4	FOLFOX4	1ª metastásico (análisis post-hoc KRAS wt, NRAS wt)	20,9 meses	7,4 meses	0,74 (0,57-0,96)
Panitumumab + mFOLFOX6	Panitumumab + mFOLFOX6	1ª metastásico (RAS/BRAF wt)	28,9 meses	12,4 meses	0,70 (0,48-1,04) NEB
Panitumumab	BSC*	3ª metastásico (RAS wt)	7 semanas**	7,1 semanas**	0,36 (0,25-0,52)

\* Best Supportive Care

\*\* Variable principal SLP (no SG)

Tabla 13. Resumen de la evidencia de panitumumab en el CCRm

Notar que algunos expertos, en base a la evidencia reciente que sugiere que los pacientes con tumores originados en el lado derecho del colon (flexura hepática hasta el ciego) es poco probable que respondan a los fármacos anti-EGFR en primera línea de tratamiento y recomiendan su uso exclusivamente en esa localización en los pacientes que no presentan mutaciones en RAS. No existen datos que sustenten la respuesta a estos anticuerpos en los tumores iniciados en el colon transverso (desde la flexura hepática hasta la esplénica).

- Bevacizumab

Bevacizumab, es un anticuerpo monoclonal que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo así la unión de éste a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor. Está aprobado en el tratamiento del CCRm en combinación con QT basada en fluoropirimidinas. La evidencia se sustenta en tres ensayos clínicos en función de la línea de tratamiento.

Brazo estudio	Brazo control	Línea tratamiento	SG control	Ganancia SG	HR (IC 95%)
Bevacizumab + IFL	IFL + placebo	1ª metastásico	15,6 meses	4,7 meses	0,66 (0,54-0,81)
Bevacizumab + FOLFOX4	FOLFOX4	2ª tras FOLFIRI	10,8 meses	2,1 meses	0,75 (0,63-0,89)
Bevacizumab + QT	QT	2ª tras progresión a bevacizumab	9,8 meses	1,4 meses	0,81 (0,69-0,94)

Tabla 14. Resumen de la evidencia de bevacizumab en el CCRm

Paciente	QT 1ª línea	Terapia dirigida
Tributario de terapia intensiva	mFOLFOX-6 (cada 2 semanas)	± Bevacizumab <sup>1</sup> (5 mg/Kg, d1)
		+ Cetuximab <sup>2</sup> o Panitumumab <sup>3</sup> (KRAS/NRAS/BRAF no mutado y tumores del lado izquierdo)
	FOLFIRI (cada 2 semanas)	± Bevacizumab
		+ Cetuximab (400 mg/m <sup>2</sup> d1 ó Panitumumab (6 mg/Kg, d1) (KRAS/NRAS/BRAF no mutado y tumores del lado izquierdo)
	XELOX (cada 3 semanas)	± Bevacizumab
	FOLFOXIRI (cada 2 semanas)	± Bevacizumab
	5-FU/LV	± Bevacizumab
Capecitabina	± Bevacizumab	
No tributario de terapia intensiva (no tolerancia de poliQT con oxaliplatino o irinotecán)	5-FU/LV	± Bevacizumab
	Capecitabina	± Bevacizumab
	Cetuximab o Panitumumab (KRAS/NRAS/BRAF no mutado y tumores del lado izquierdo)	
	Nivolumab <sup>4</sup> o Pembrolizumab <sup>5</sup> (solo DMMR/MSI-H)	
	Nivolumab (solo DMMR/MSI-H) + Ipilimumab <sup>6</sup>	

<sup>1</sup> Bevacizumab: 5 mg/Kg IV, d1; cada 2 semanas ó 7,5 mg/Kg IV, d1; cada 3 semanas

<sup>2</sup> Cetuximab: 400 mg/m<sup>2</sup> IV dosis de carga, d1; seguido de 250 mg/m<sup>2</sup> semanal

<sup>3</sup> Panitumumab: 6 mg/Kg IV, d1; semanal

<sup>4</sup> Nivolumab: 240 mg dosis fija (*flat dose*); cada 2 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable

<sup>5</sup> Pembrolizumab: 200 mg dosis fija adultos; cada 3 semanas, hasta progresión o toxicidad inaceptable. 2 mg/Kg (máx. 200 mg) en niños.

<sup>6</sup> Ipilimumab: 1 mg/Kg IV, d1; cada 3 semanas, 4 dosis.

Tabla 15. QT de primera línea preferente en el CCRm según guías NCCN

Notar que el esquema FOLFOXIRI + bevacizumab mejora los resultados de FOLFIRI + bevacizumab a nivel de SLP (12,1 vs. 9,7 meses; HR=0,78), sin incremento de la SG, y a costa de mayor riesgo de neurotoxicidad, estomatitis, diarrea y neutropenia.

- Inmunoterapia en el CCRm

La inmunoterapia basada en fármacos dirigidos contra el receptor de muerte programada 1 (PD1) que bloquean su interacción con PD-L1 y PD-L2, potenciando así la respuesta inmune antitumoral de las células T<sup>13</sup>, han recibido la aprobación por parte de FDA en aquellos tumores con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o mutaciones en los genes reparadores del DNA (dMMR). La EMA todavía no ha emitido un dictamen favorable en esta indicación, y por tanto su utilización tiene consideración off-label en nuestro país.

Pembrolizumab fue el primer anti-PD1 en recibir en 2017 la aprobación acelerada tras la evaluación de 5 estudios no controlados, de brazo único, multi-cohorte, multicéntricos, sobre un total de 149 pacientes con 15 tipos distintos de tumores donde se identificó MSI-H o dMMR. El 40% de estos pacientes

---

<sup>13</sup> El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos-T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos-T. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos, que puede ser expresado por tumores u otras células en el microambiente tumoral, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos-T y la secreción de citoquinas. En modelos singénicos de ratón, el bloqueo de la actividad de PD-1 produce una disminución del crecimiento del tumor.

tuvieron una reducción mensurable de los tumores, y el 78% de los respondedores mantuvieron respuesta durante 6 meses o más. En este estudio, 90 pacientes tenían CCR. Este ensayo pone de manifiesto que solo responden al tratamiento los pacientes con deficiencia en la reparación del DNA, con independencia del tipo de tumor. Está en marcha otro estudio (KEYNOTE-177) para comparar la eficacia de pembolizumab frente a QT (mFOLFOX6 o FOLFIRI, asociados o no, a bevacizumab o cetuximab) en pacientes CCRm y MSI-H o dMMR.

Nivolumab recibió la aprobación dos meses después tras los datos del ensayo clínico CHECKMATE 142, un estudio multicéntrico, abierto, de brazo único realizado en 53 pacientes con CCRm dMMR o MSI-H determinado localmente que progresaron durante, después o fueron intolerantes al menos a un régimen previo con QT basada en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán. Todos los pacientes recibieron nivolumab 3 mg/Kg IV cada 2 semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión radiográfica. La ORR fue del 28% (n=15; 1 RC, 14 RP) (IC 95%: 17-42). Las respuestas duraron 6 o más meses para el 67% (IC 95% 38-88) de los pacientes.

Ipilimumab, es un anticuerpo inhibidor antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4), regulador clave de la actividad de los linfocitos, que actúa bloqueando las señales inhibitorias de

las células-T inducidas a través de la vía CTLA-4.<sup>14</sup> Fue el primer inhibidor de punto de control inmunológico comercializado para el tratamiento del melanoma metastásico. La actividad sinérgica que ofrece junto con a un fármaco anti-PD1 sustenta su papel en el CCRm. En julio de 2018, la FDA autorizó, mediante un procedimiento acelerado, la combinación Nivolumab más Ipilimumab a dosis bajas para el tratamiento de pacientes mayores de 12 años con CCRm y determinación de MSI-H o dMMR, tras la progresión a QT basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán. El estudio CheckMate-142, sobre 82 pacientes, mostró una ORR del 46% (n=38, 3 RC, 35 RP) y un 89% de respuestas con duración superior o igual a 6 meses. Datos que mejoran estudio similar utilizando solo nivolumab (ORR 28%; 67% respuestas iguales o superiores a 6 meses). Esta combinación resulta una alternativa a pembrolizumab aunque con un peor perfil de toxicidad, lo que condiciona la elección entre ambas alternativas.

<sup>14</sup> El antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4) es un regulador clave de la actividad de los linfocitos T. Ipilimumab es un inhibidor del punto de control inmunológico CTLA-4, que bloquea las señales inhibitorias de las células-T inducidas a través de la vía CTLA-4 y aumenta el número de células-T efectoras que se movilizan para dirigir un ataque inmune dirigido a las células-T contra las células tumorales. El bloqueo CTLA-4 puede reducir también las células-T con función reguladora que podrían contribuir a la respuesta inmune anti tumoral. Ipilimumab podría selectivamente disminuir las células-T reguladoras en la zona tumoral, permitiendo un aumento de la tasa intratumoral de células-T efectoras/células-T reguladoras que conducirían, por tanto, a la muerte de las células tumorales.



Notar que los estudios realizados hasta la fecha con atezolizumab, anticuerpo anti-PDL1, no han demostrado beneficio clínico que avale su utilización en el CCRm.

Finalmente, si la terapia no intensiva consigue mejorar el estado funcional del paciente, puede considerarse un abordaje más agresivo basado en la terapia intensiva. En caso contrario, tras la progresión de la enfermedad debe buscarse el mejor tratamiento de soporte (cuidados paliativos).

## Segunda línea

Siempre y cuando el paciente conserve un buen estado funcional, puede plantearse la administración de una segunda línea tras la primera progresión de la enfermedad metastásica. En este caso, la elección de tratamiento viene condicionada por la QT inicial, con objeto de pautar esquemas que incluyan fármacos no administrados en la primera línea.

- Otros fármacos anti-VEGF

En cuanto a los agentes biológicos, se pueden incorporar los fármacos antiangiogénicos que surgieron tras la comercialización de bevacizumab

Aflibercept (Ziv-aflibercept), anticuerpo monoclonal denominado VEGF-TRAP, es una proteína de fusión recombinante formada por porciones de los sitios de unión del VEGF de los receptores tipo 1 y 2, que actúa como receptor soluble e inhibe distintos



factores de la familia VEGF (A, B y PIGF), impidiendo la proliferación de células endoteliales y la neovascularización.

Está autorizado en combinación con FOLFIRI tras la progresión o resistencia a un régimen basado en oxaliplatino. En el estudio VELOUR demostró una ganancia mínima de SG (1,4 meses; HR=0,82; [0,71-0,94])

Ramucirumab, anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor VEGF tipo 2, está indicado, asociado a FOLFIRI, tras el fracaso a la combinación FOLFOX+bevacizumab, de acuerdo con los datos publicados del estudio RAISE donde se demostró aumento discreto de la SG (1,6 meses; HR=0,84; [0,73-0,97]) y la SLE comparable al ofrecido por aflibercept.

De sus indicaciones se desprende que, tanto aflibercept como ramucirumab, sólo han demostrado actividad asociados a FOLFIRI en pacientes naïve a este esquema de QT. Por otra parte, cabe destacar que no hay evidencia que sustente la utilización de FOLFIRI+aflibercept o FOLFIRI+ramucirumab en pacientes que hayan fracasado a la combinación FOLFIRI+bevacizumab, o viceversa. Estas diferencias, y su mejor perfil de toxicidad, determinan que bevacizumab sea el anti-VEGF de elección.

- Inhibidores de BRAF

Como ya se ha comentado anteriormente, ciertos tumores expresan mutaciones minoritarias en otros oncogenes, que en

determinados casos pueden representar una alternativa de terapia personalizada, como es el caso de las dianas BRAF, la vía MAPK, y HER2, mediante los siguientes fármacos inhibidores:

Vemurafenib, es un inhibidor oral de la serina-treonina quinasa BRAF. Estas proteín-quinasas son responsables de la proliferación celular en ausencia de factores de crecimiento. Su mayor potencia se manifiesta cuando el gen BRAF presenta mutaciones activadoras en el codón 600 (BRAF V600E+).

Este fármaco posee indicación en melanoma avanzado y, por tanto, se trata de un uso fuera de indicación en CCRm, en el contexto actual de la medicina personalizada.

Sin embargo, la evidencia demuestra que sólo un 5% de los tumores CCR BRAFV600E+ responden a la monoterapia con un inhibidor de BRAF, postulándose que esta resistencia viene dada por la reactivación de la vía de las MAPK, con participación de EGFR. Por tanto, la actuación concomitante frente a EGFR, BRAF y MEK es una estrategia utilizada tras el fracaso a la primera línea, representada por distintas combinaciones triples de anti-EGFR (panitumumab o cetuximab) y dabrafenib o encorafenib (inhibidores BRAFV600E+) asociados a trametinib o binimetinib (inhibidores MEK1/2) respectivamente.

### Tercera línea y sucesivas

En función del estado funcional del paciente hay que valorar la posibilidad de ofrecer el mejor tratamiento de soporte como alternativa al abordaje farmacológico.

Pueden utilizarse las combinaciones de QT más las terapias dirigidas e inmunoterapia comentadas en la línea anterior, en función de su utilización y respuestas previas.

Además, está indicada la utilización de los fármacos orales de aprobación reciente, y que constituyen las últimas alternativas de tratamiento frente a la elección del tratamiento de soporte.

- Regorafenib

Regorafenib, es un fármaco oral que actúan como inhibidor inespecífico de varias protein-quinasas, incluidas las implicadas en la angiogénesis tumoral (VEGFR1, -2, -3, TIE2), la oncogénesis (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF V600E), la metástasis (VEGFR3, PDGFR, FGFR) y la inmunidad tumoral (CSF1R). En concreto, regorafenib inhibe el KIT mutado, un importante controlador oncogénico en los tumores del estroma gastrointestinal, y, por lo tanto, bloquea la proliferación celular tumoral. Está indicado tras el fracaso a la QT, terapia dirigida (anti EGFR o anti-VEGF) o cuando no se les considera tributarios de las mismas. En el estudio CORRECT, asociado al mejor tratamiento de soporte, mostró frente a placebo un ligero incremento de la SG (1,4 meses,

HR=0,77 [0,67-0,94]); sin diferencias en SLP), y ausencia de mejoría de la calidad de vida, en pacientes que habían recibido un máximo de tres líneas previas de tratamiento con un buen estado funcional. Este escaso beneficio clínico, lo convierten en una alternativa muy limitada.

- Trifluridina/tipiracilo

Trifluridina/tipiracilo, también indicado tras fracaso a tratamientos previos o cuando los pacientes no sean candidatos a los mismos, es la asociación de un antineoplásico análogo del nucleósido timidina, (trifluridina) y el inhibidor de la timidina fosforilasa (tipiracilo). En el estudio RECURSE, en pacientes previamente tratados con 5-FU, oxaliplatino, irinotecán, y terapias dirigidas, fue comparado con placebo, demostrando un pequeño incremento en la SG (1,8 meses; HR=0,68 [0,58-0,81]) y la SLP, beneficio clínico modesto, similar a regorafenib, pero con un mejor perfil de toxicidad, de carácter hematológica, pero manejable.

Por tanto, regorafenib y trifluridina/tipiracilo se restringen a aquellos pacientes que hayan progresado a todas las alternativas anteriores y no se hayan empleado previamente

- Otros tratamientos

La presencia de la mutación HER2, presente en menos del 5% de los CCRm es un abordaje factible, aunque de menor evidencia, para pacientes con sobreexpresión HER2 y RAS nativo. El tratamiento consiste en la asociación de trastuzumab, anticuerpo monoclonal contra el receptor HER2 y lapatinib, es un inhibidor oral de los dominios intracelulares tirosin quinasa de los receptores EGFR (ErbB1) y HER2 (ErbB2) que complementa la acción de trastuzumab, y cuya asociación está indicada en el cáncer de mama metastásico receptor hormonal negativo.

A finales de 2018, en el marco de un nuevo paradigma, la FDA aprobó larotrectinib como medicamento huérfano indicado en pacientes con tumores sólidos que expresan un biomarcador genético específico, el gen de fusión del receptor de tirosin-quinasa neurotrófico (NTRK), sin mutación de resistencia adquirida conocida, y enfermedad metastásica no resecable tras progresión al resto de alternativas. Se trata de un inhibidor oral del receptor de las tropomiosin-quinasa (TRKA, TRKB y TRKC) codificadas por los genes NTRK que actúan como driver oncogénico promoviendo la proliferación celular y la supervivencia de las líneas celulares tumorales.

Se evaluó a través de 3 ensayos clínicos, en 176 pacientes afectados de distintos tumores sólidos (ninguna población CCR), mostrando un 75% de ORR, 73% a 6 meses, 39% tras 1 año).

## 10.2. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO

El tratamiento del cáncer de recto es ligeramente diferente del aplicado en el cáncer de colon por el alto riesgo de recidiva local y un pronóstico general más precario.

Las diferencias en el manejo abarcan la técnica quirúrgica, el uso de radioterapia y las distintas formas de utilización de la QT. Además de determinar la intención de la cirugía del cáncer de recto, curativa o paliativa, es importante considerar aspectos terapéuticos que permitan mantener o restaurar el funcionamiento normal del esfínter anal, el aparato genitourinario y la actividad sexual. Por todo ello, el abordaje es multimodal e involucra un equipo multidisciplinar (cirugía gastroenterología, oncología médica y oncología radiológica)

Las opciones de tratamiento según el estadio de la enfermedad se resumen en la tabla 16:

Enfermedad	Estadio (criterios TNM)	Opción de tratamiento estándar
Localizada	0	Polipectomía o cirugía
	I	Cirugía +/- quimiorradioterapia
	II, III	Cirugía
		QT/RT preoperatoria (neoadyuvante)
		Ciclo corto de RT preoperatoria seguida de cirugía y QT adyuvante
QT posoperatoria (adyuvante)		
QT/RT primaria seguida de vigilancia intensiva para pacientes con respuesta clínica completa		
Metastásica y recidivante	IV	Cirugía + QT o RT, o sin éstas
		QT 1ª línea + terapia dirigida
		QT 2ª línea
		Terapia paliativa
	Tratamiento de las metástasis hepáticas	Cirugía
		QT neoadyuvante
		Ablación local
		QT adyuvante
		QT intrarterial después de resección hepática

Tabla 16. Opciones de tratamiento estándar del cáncer de recto según el estadio de la enfermedad

### Cirugía

El pilar de tratamiento para los pacientes con cáncer de recto es la resección quirúrgica del tumor primario. El abordaje depende de localización del tumor, el estadio de la enfermedad y la presencia o ausencia de características de riesgo alto (márgenes con compromiso tumoral, invasión

linfovascular, invasión perineural y tipo histológico con diferenciación precaria).

Los tipos de resección quirúrgica comprenden la polipectomía (tumor T1 con histología favorable), la escisión local transanal (T1/T2 N0) o escisión mesorrectal (con o sin posibilidad de conservación del esfínter, esta opción conllevaría una colostomía permanente).

Debido al aumento en la tendencia de que el fracaso primario se presente solamente en sitios locorregionales, el efecto de la radioterapia perioperatoria es más alto en el cáncer de recto que en el cáncer de colon.

### Quimiorradioterapia

La terapia neoadyuvante para el cáncer de recto con quimiorradioterapia preoperatoria (QT y RT concomitantes previas a la cirugía), es la opción de tratamiento preferida para los pacientes con enfermedad en estadios II y III, ya que puede aportar: regresión tumoral y descenso del estadio del tumor, mejora de la resecabilidad tumoral, mayor tasa de control local y una tasa superior de conservación del esfínter.

De acuerdo con los resultados de los estudios, la QT/RT preoperatoria se convirtió en el estándar de atención para los pacientes con enfermedad en estadios clínicos T3–T4 o que tienen compromiso ganglionar (estadios II o III).

La quimiorradiación permite lograr tasas de respuesta patológica completa de 10 a 25 %. Sin embargo, la RT preoperatoria aumenta las complicaciones en comparación con la cirugía sola; algunos pacientes de



cánceres con riesgo bajo de recidiva local se podrían tratar de modo adecuado con cirugía y QT adyuvante.

La QT/RT posoperatoria para pacientes con cáncer de recto en estadio II/III sigue siendo una opción aceptable, ya que demostró aumentar la SLE y SG antes de 1990. Estudios posteriores intentaron demostrar mayor beneficio de supervivencia, al mejorar la sensibilidad a la radiación y optimizar los esquemas QT.

Los esquemas de QT/RT concurrentes más usados se basan en capecitabina o 5-FU, en bolo o infusión continua, si la tolerancia oral no es adecuada. Se resumen en la tabla 17.

Esquema QT/RT	Descripción
RT + 5-FU	5-FU 225 mg/m <sup>2</sup> /24h, 5-7 días/semana durante la RT
RT + Capecitabina	Capecitabina 825 mg/m <sup>2</sup> 2 veces/día, 5 día/semana + RT 5 semanas
RT + 5-FU/LV	%-FU 400 mg/m <sup>2</sup> IV bolo d1-4 + LV 20 mg/m <sup>2</sup> IV bolo d1-4 durante la semana 1 y 5 de la RT

Tabla 17. Esquemas de quimiorradioterapia más habituales

Toxicidad del tratamiento. Los efectos secundarios agudos de la radioterapia dirigida a la pelvis para el cáncer de recto se derivan casi siempre de la toxicidad gastrointestinal y, por lo general, se resuelven de manera espontánea 4 a 6 semanas después de terminar el tratamiento.

La mayor preocupación es la posibilidad de morbilidad tardía. Los pacientes de CR sometidos a procedimientos quirúrgicos radicales a veces presentan síntomas crónicos, en particular si hay una deficiencia del esfínter anal. Los pacientes que reciben radioterapia tienen más disfunción intestinal

crónica, disfunción del esfínter anorrectal (si el esfínter se conservó quirúrgicamente) y disfunción sexual que los pacientes sometidos a una resección quirúrgica sola.

### Quimioterapia adyuvante

La utilización de QT adyuvante, siempre que sea factible, en las 6-8 semanas posteriores a la cirugía, completando así un total de 6 meses de tratamiento junto con la QT/RT previas, es el tratamiento recomendado en los estadios II/III.

Otras combinaciones. Los esquemas de QT adyuvante utilizados son los mismos que los empleados en el cáncer de colon.

### Tratamiento del CR en estadio IV y recidivante

El tratamiento de los pacientes de cáncer de recto en estado avanzado o recidivante depende de la localización de la enfermedad.

Para los pacientes con enfermedad recidivante local o que tienen metástasis aisladas en hígado o pulmón, la resección quirúrgica, cuando sea factible, es el único tratamiento potencialmente curativo. La presencia de hidronefrosis<sup>15</sup> relacionada con la recidiva es una contraindicación para la cirugía con intención curativa.

---

<sup>15</sup> Hidronefrosis: dilatación del sistema colector renal debida a dificultad del drenaje de la orina de la vejiga. En este contexto, causada por la presencia de un tumor abdominal o pélvico. Se acompaña de atrofia progresiva del parénquima renal.

En los pacientes que tienen una recidiva local sola después de una resección inicial con intención curativa se puede lograr una supervivencia sin enfermedad a largo plazo cuando se usa un tratamiento local intensivo y se repite la cirugía.

Es posible que la QT/RT de inducción para pacientes no irradiados previamente que presentan recidivas pélvicas localizadas en estado avanzado aumente la probabilidad de cirugía y permita la conservación del esfínter. En pacientes con enfermedad recidivante local que recibieron previamente radiación, la radioterapia intraoperatoria quizás mejore el control local, con una morbilidad aceptable.

La QT de primera línea y la terapia dirigida replica los abordajes comentados para el cáncer de colon. La segunda línea incorpora irinotecán en los pacientes tratados previamente con 5-FU/LV tras demostrar mejora en la SG.

Alrededor de un 15-25% de los pacientes con CR presentan metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico y otro 25-50% una metástasis metacrónica hepática tras la resección del tumor primario. El tratamiento de las metástasis hepáticas comprende la cirugía (posible en una pequeña proporción de pacientes), las técnicas ablativas locales y la QT ya comentadas en el cáncer de colon metastásico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/), based on November 2018 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2019.
2. Las cifras del cáncer en España. 2019. Sociedad Española de Oncología Médica. (SEOM). Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
3. B. Leggett, V. Whitehall. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology*, 138 (2010), pp. 2088-2100
4. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2018 with focus on colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2018 Mar 19.
5. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61:759.
6. Wirtzfeld DA, Petrelli NJ, Rodriguez-Bigas MA. Hamartomatous polyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:319.
7. Lindor NM. Familial colorectal cancer type X: the other half of hereditary nonpolyposis colon cancer syndrome. *Surg Oncol Clin N Am* 2009; 18:637.
8. Noffsinger AE. Serrated polyps and colorectal cancer: New pathway to malignancy. *Annu Rev Pathol* 2009; 4:343.
9. Hernández-Losa et al. Recomendaciones para la determinación de mutaciones de K-RAS en cáncer de colon. *Rev Esp Patol*. 2012;45(2):76-85
10. Choi YH, Lakhal-Chaieb L, Kröl A, et al. Risks of Colorectal Cancer and Cancer-Related

- Mortality in Familial Colorectal Cancer Type X and Lynch Syndrome Families. *J Natl Cancer Inst* 2018.
11. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66:7
  12. Aune D, Chan DS, Lau R, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ*. 2011 Nov 10. 343:d6617.
  13. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *JAMA*. 2007 Aug 15. 298(7):754-64.
  14. Harrison P. Proinflammatory Diet Contributes to CRC Risk in Both Sexes. *Medscape Medical News*. Available at <https://www.medscape.com/viewarticle/891665>. January 23, 2018
  15. Tabung FK, Liu L, Wang W, Fung TT, Wu K, Smith-Warner SA, et al. Association of Dietary Inflammatory Potential with Colorectal Cancer Risk in Men and Women. *JAMA Oncol*. 2018 Jan 18
  16. Tsoi KK, Pau CY, Wu WK, Chan FK, Griffiths S, Sung JJ. Cigarette smoking and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Jun 7(6):682-688.e1-5
  17. Cho E, Lee JE, Rimm EB, Fuchs CS, Giovannucci EL. Alcohol consumption and the risk of colon cancer by family history of colorectal cancer. *Am J Clin Nutr*. 2012 Feb. 95(2):413-9.
  18. Jacobs ET, Ahnen DJ, Ashbeck EL, Baron JA, Greenberg ER, Lance P, et al. Association between body mass index and colorectal neoplasia at follow-up colonoscopy: a pooling study. *Am J Epidemiol*. 2009 Mar 15. 169(6):657-66.
  19. Morikawa T, Kuchiba A, Lochhead P, et al. Prospective Analysis of Body Mass Index, Physical Activity, and Colorectal Cancer Risk Associated with  $\beta$ -Catenin (CTNNB1) Status. *Cancer Res*. 2013 Mar 1. 73(5):1600-10

20. Burn J, Bishop DT, Mecklin JP, Macrae F, et al. Effect of aspirin or resistant starch on colorectal neoplasia in the Lynch syndrome. *N Engl J Med*. 2008 Dec 11. 359(24):2567-78
21. Laukoetter MG, Mennigen R, Hannig CM, et al.: Intestinal cancer risk in Crohn's disease: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 15 (4): 576-83, 2011.
22. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15:67.
23. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer* 1986; 57:1866.
24. Fleming M et al. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol* 2012;3(3):153-1
25. Afanador CH et al. Epigenética del cáncer colorrectal. *Rev Colomb Gastroenterol* / 33 (1) 2018
26. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. *Br J Cancer* 2005; 93:399.
27. Saidi HS, Karuri D, Nyaim EO. Correlation of clinical data, anatomical site and disease stage in colorectal cancer. *East Afr Med J* 2008; 85:259.
28. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3039.
29. Goodman D, Irvin TT. Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon. *Br J Surg* 1993; 80:1327.
30. Macrae FA, St John DJ. Relationship between patterns of bleeding and Hemocult sensitivity in patients with colorectal cancers or adenomas. *Gastroenterology* 1982; 82:891.
31. Ford AC, Veldhuyzen van Zanten SJ, Rodgers CC, et al. Diagnostic utility of alarm features for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008; 57:1545

32. Adelstein BA, Macaskill P, Chan SF, et al. Most bowel cancer symptoms do not indicate colorectal cancer and polyps: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2011; 11:65.
33. Panwalker AP. Unusual infections associated with colorectal cancer. *Rev Infect Dis* 1988; 10:347.
34. Lam S, Greenberg R, Bank S. An unusual presentation of colon cancer: purulent pericarditis and cardiac tamponade due to *Bacteroides fragilis*. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1518.
35. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, et al. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol* 1995; 13:2094.
36. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. Impact of screening colonoscopy on outcomes in colon cancer surgery. *JAMA Surg* 2013; 148:747.
37. Polissar L, Sim D, Francis A. Survival of colorectal cancer patients in relation to duration of symptoms and other prognostic factors. *Dis Colon Rectum* 1981; 24:364.
38. Ramos M, Esteva M, Cabeza E, et al. Relationship of diagnostic and therapeutic delay with survival in colorectal cancer: a review. *Eur J Cancer* 2007; 43:2467.
39. Ramos M, Esteva M, Cabeza E, et al. Lack of association between diagnostic and therapeutic delay and stage of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44:510.
40. Tørring ML, Frydenberg M, Hansen RP, et al. Time to diagnosis and mortality in colorectal cancer: a cohort study in primary care. *Br J Cancer* 2011; 104:934.
41. Griffin MR, Bergstralh EJ, Coffey RJ, et al. Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1987; 60:2318.
42. Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE, et al. The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials. *Ann Surg* 1983; 198:743.
43. Carraro PG, Segala M, Cesana BM, Tiberio G. Obstructing colonic cancer: failure and survival patterns over a ten-year follow-up after one-stage curative surgery. *Dis Colon Rectum* 2001;



- 44:243.
44. Crucitti F, Sofo L, Doglietto GB, et al. Prognostic factors in colorectal cancer: current status and new trends. *J Surg Oncol Suppl* 1991; 2:76.
45. Stapley S, Peters TJ, Sharp D, Hamilton W. The mortality of colorectal cancer in relation to the initial symptom at presentation to primary care and to the duration of symptoms: a cohort study using medical records. *Br J Cancer* 2006; 95:1321.
46. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2014;370(14):1287-97.
47. Caldarella A, Crocetti E, Messerini L, Paci E. Trends in colorectal incidence by anatomic subsite from 1985 to 2005: a population-based study. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28:637.
48. Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br J Surg* 1985; 72:698.
49. CIMA Centro de Información de Medicamentos. AEMPS. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
50. FDA Approved Drug Products. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>
51. EMA. Medicines. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
52. NCCN Guidelines Colon Cancer. Version 2. 2019. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf)
53. Bennouna J et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial.
54. Giantonio BJ et al. Bevacizumab in Combination with Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25:1539-1544.
55. Hurwitz H et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl Med* 2004; 350:2335-2342.



56. Karapetis CS et al. K-ras Mutations and Benefit from Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1757-1765
57. Van Cutsem E et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Plus Cetuximab Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33:692-700
58. Douillard JY et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2013; 369:1023-1034
59. Schwartzberg LS et al. PEAK: A Randomized, Multicenter Phase II Study of Panitumumab Plus Modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Patients with Previously Untreated, Unresectable, Wild-Type KRAS Exon 2 Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Jul 20;32(21):2240-7.
60. Rivera F et al. Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32: 1179-1190.
61. Peeters M et al. Randomized Phase III Study of Panitumumab With Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) Compared with FOLFIRI Alone as Second-Line Treatment in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2010 28:31, 4706-4713
62. Peeters M et al. Analysis of KRAS/NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21(24); 5469–79.
63. Tabernero J et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015 May;16(5):499-508. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2015 Jun;16(6):e262.

64. Peeters M et al. Massively Parallel Tumor Multigene Sequencing to Evaluate Response to Panitumumab in a Randomized Phase III Study of Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2013; 19(7)
65. Patterson SD. Comprehensive analysis of KRAS and NRAS mutations as predictive biomarkers for single agent panitumumab (pmab) response in a randomized, phase III metastatic colorectal cancer (mCRC) study (20020408). *J Clin Oncol* 2013; 31 (15): 3617-3617.
66. Loupakis F et al. Initial Therapy with FOLFOXIRI and Bevacizumab for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2014; 371:1609-1618
67. Cremolini C et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* 2015 Oct;16(13):1306-15.
68. Grothey A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381(9863):303-312.
69. Van Cutsem E et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30(28):3499-3506
70. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 27: 1386-1422, 2016
71. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer (2018). *Clinical and Translational Oncology* (2019) 21:46–54
72. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated->

30 SEPTIEMBRE 2019 - 31 MAYO 2020

ACTUALIZACIÓN EN  
ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA  
PARA FARMACÉUTICOS  
ESPECIALISTAS EN  
FARMACIA HOSPITALARIA

approval-pembrolizumab-first-tissuesite-agnostic-indication

73. Center for Drug Evaluation and Research. NDA Multidisciplinary Review and Evaluation.

Vitrakvi

(larotrectinib).

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/210861Orig1s000\\_211710Orig](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210861Orig1s000_211710Orig)

1s000MultidisciplineR.pdf