

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

# **Carcinoma Colorrectal**

#### **COORDINADORES**

**Dra. María Luisa Ayuso**

Hospital Universitario de Getafe

**Dra. Cristina Grávalos Castro**

Hospital Universitario 12 de Octubre

#### **PARTICIPANTES**

**Dr. Juan Carlos Cámara**

Hospital de Alcorcón

**Dra. Rocío García Carbonero**

Hospital Severo Ochoa, Leganés

**Dr. Hernán Cortés-Funes**

Hospital Universitario 12 de Octubre

**Dr. Juan Diego Morillas**

Hospital Universitario 12 de Octubre

**Dra. María Ángeles Pérez-Escutia**

Hospital Universitario 12 de Octubre

**Dr. José Pérez-Regadera**

Hospital Universitario 12 de Octubre

**Dra. Ana Ruiz Casado**

Hospital de Fuenlabrada

© 2007 OncoSur: Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid

Edita: Fundación Médica Mutua Madrileña  
Fortuny, 18. 28010 Madrid  
e-mail: fmed@mutua-mad.es

Depósito Legal:  
Imprime: Gráficas Mafra

## ÍNDICE

<b>1. Introducción y epidemiología</b> .....	9
<b>2. Prevención secundaria</b> .....	11
2.1. Población de riesgo medio .....	11
2.2. Población de alto riesgo .....	12
2.2.1. Cáncer colorrectal familiar .....	12
2.2.2. Síndromes hereditarios de cáncer de colon .....	13
2.2.3. Condiciones predisponentes.....	17
<b>3. Diagnóstico</b> .....	19
3.1. Historia clínica y analítica .....	19
3.2. Diagnóstico endoscópico.....	20
3.3. Diagnóstico radiológico .....	21
3.3.1. Detección del tumor primario.....	21
3.3.2. Estadificación.....	22
3.4. Diagnóstico histopatológico .....	25

3.4.1. Pólipos .....	25
3.4.2. Carcinoma .....	26
3.4.3. Factores Pronósticos.....	29
3.4.4. Estudio Histológico Tras Radioterapia Preoperatoria .....	29
3.4.5. Especímenes Con Sospecha de CCHNP ...	30
<b>4. Tratamiento quirúrgico .....</b>	<b>31</b>
4.1. Cáncer de colon.....	32
4.2. Cáncer de recto .....	33
4.3. Tratamiento local del cáncer de recto .....	35
4.4. Cirugía paliativa.....	38
4.5. Carcinoma complicado.....	39
4.6. Cirugía laparoscópica .....	41
4.7. Cirugía de las metástasis .....	41
4.7.1. Evaluación preoperatoria .....	42
4.7.2. Técnicas quirúrgicas .....	43
4.7.3. Otras terapias .....	44
<b>5. Tratamiento quimioterápico .....</b>	<b>45</b>
5.1. Quimioterapia adyuvante .....	45
5.1.1. Carcinoma de colon.....	46
5.1.2. Carcinoma de recto .....	50

5.2. Quimioterapia neoadyuvante de metástasis hepáticas.....	51
5.3. Quimioterapia para carcinoma colorrectal avanzado .....	52
5.4. Esquemas de quimioterapia .....	58
<b>6. Tratamiento radioterápico .....</b>	<b>63</b>
6.1. Introducción .....	63
6.2. Cáncer de recto resecable.....	64
6.2.1. Indicaciones del tratamiento radioterápico.....	66
6.2.2. Radioterapia preoperatoria en el cáncer de recto.....	68
6.2.3. Consideraciones técnicas del tratamiento radioterápico .....	69
6.2.4. Órganos Críticos.....	71
6.2.5. Integración con el tratamiento quimioterápico.....	71
6.2.6. Toxicidad .....	71
6.2.7. Autorización de tratamiento.....	73
6.3. Cáncer de recto localmente avanzado .....	73
6.4. Tratamiento paliativo .....	74
<b>7. Seguimiento .....</b>	<b>77</b>
<b>8. Bibliografía .....</b>	<b>81</b>

## 1. Introducción y epidemiología

El carcinoma colorrectal (CCR), segunda causa de muerte por cáncer en los países occidentales después del carcinoma de pulmón en los hombres y de mama en las mujeres, supone un importante problema de salud<sup>1</sup>. En nuestro país, como en otros países europeos, la incidencia del CCR tiene una tendencia ascendente. En cambio, en Estados Unidos se ha detectado un descenso progresivo de esta enfermedad durante los últimos 10 años, hecho que no se justifica por cambios en el estilo de vida sino que más bien es el resultado de actuaciones de prevención y diagnóstico precoz, cada vez más extendidas y aceptadas entre la población americana, que alcanzan actualmente a más del 50% de las personas mayores de 50 años. La alta incidencia del CCR en nuestro medio y la con-

tinua evolución en todos los aspectos referentes a la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer colorrectal hacen necesaria la elaboración de esta guía.

Esta guía se basa en el "Protocolo de Carcinoma Colorrectal" elaborado por la Subcomisión de Tumores Digestivos de Hospital 12 de Octubre, que fue publicado en mayo 2003. Los miembros de Oncosur han revisado y modificado los capítulos siguientes, actualizando los conocimientos.

## 2. Prevención secundaria



La **prevención secundaria** consiste en identificar, mediante una serie de exploraciones diagnósticas, a individuos asintomáticos que tienen mayor riesgo de desarrollar un cáncer que la población general. Según el riesgo de desarrollar un CCR, las personas se pueden clasificar en riesgo medio y riesgo alto.

### 2.1. Población de riesgo medio

Este grupo incluye a las personas > 50 años sin otro factor de riesgo añadido de CCR que la edad. En esta población el screening resulta coste-eficaz para prevenir el CCR, aunque no existe consenso sobre la mejor estrategia. La American Society of Gastroen-

terology y la American Society of Cancer<sup>2,3</sup> recomiendan una prueba de detección de sangre oculta en heces (HOH) con periodicidad anual o bianual y/o una rectosigmoidoscopia cada 5 años (si estas pruebas son positivas, debe de realizarse una colonoscopia) ó una colonoscopia cada 5 ó 10 años.

## 2.2. Población de alto riesgo

Incluye los cánceres familiares, los síndromes hereditarios de cáncer de colon y otras condiciones predisponentes. El cribado debe de realizarse preferentemente con colonoscopia.

### 2.2.1. Cáncer colorrectal familiar

Incluye todos los CCR con diverso grado de agregación familiar. Se denomina cáncer de colon familiar para distinguirlo de formas inequívocamente hereditarias y representa el 10-30% de todos los casos. La intensidad del cribado depende del riesgo derivado del grado de agregación familiar:

a) En los individuos con familiares de 2º o 3º grado con CCR, la estrategia no difiere de la propuesta para la población de riesgo medio.

- b) Individuos con un familiar de 1º grado con CCR ó pólipos adenomatosos diagnosticados en mayores de 60 años, se recomienda emplear una estrategia similar a la población de riesgo medio, aunque adelantando su inicio a los 40 años de edad.
- c) Dos ó más familiares de 1º grado con CCR ó un familiar de 1º grado con CCR ó pólipos adenomatosos diagnosticados con < 60 años, se aconseja colonoscopia cada 5 años (con un intervalo entre 3-5 años, en relación con el riesgo familiar) comenzando a los 40 años o 10 años antes del diagnóstico más temprano del familiar afecto.

### 2.2.2. Síndromes hereditarios de cáncer de colon

#### a) **Poliposis colónica o adenomatosa familiar (PAF)**

La PAF es una enfermedad hereditaria autonómica dominante (AD) con una incidencia aproximada de 1/10.000 habitantes. Supone el 1% de todos los casos de CCR y se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos (>100). Prácticamente todos los pacientes desarrollarán CCR antes de los 50 años de edad. A menudo se acompaña de adenomas gastroduodenales y de otras manifestaciones extradi digestivas. La identificación del gen APC – “*Adenomatous Polyposis Coli*” – permite el diagnóstico en individuos portadores asintomáticos.

Se recomienda el análisis mutacional del gen APC en el caso índice de PAF y el asesoramiento de los familiares sobre el riesgo que comporta la enfermedad, la importancia del seguimiento y la trascendencia del resultado de la prueba genética. Las recomendaciones actuales del **screening clínico** incluyen, entre otras, una rectosigmoidoscopia anual a partir de los 12 años de edad. Si se sospecha una PAF atenuada, colonoscopia completa por la tendencia a presentar pólipos en el colon derecho.

El único **tratamiento** es la cirugía, que debe de realizarse en la 2ª-3ª década de la vida. La técnica quirúrgica recomendada es la colectomía total con proctectomía mucosa y anastomosis ileoanal. Con poca frecuencia aparecen adenomas en el reservorio, por lo que algunos autores recomiendan seguimiento endoscópico del mismo. También puede realizarse una colectomía subtotal con ileoprotostomía y realizar seguimiento endoscópico del recto cada 6 meses.

#### b) **Cáncer colorectal hereditario no poliposis (CCHNP)**

Es una enfermedad hereditaria AD que supone cerca del 3%-5% de todos los casos. Se caracteriza por el desarrollo prematuro de CCR y la elevada tendencia a presentar lesiones sincrónicas ó metacrónicas, así como neoplasias de otro origen (en-

dometrio, estómago, páncreas, sistema urinario, ovario, vías biliares e intestino delgado). Histológicamente destaca la presencia de abundante moco y un pobre grado de diferenciación celular. El diagnóstico se establece a partir de la historia familiar y su definición se basa en los criterios de AMSTERDAN II<sup>4</sup>:

1. Tres ó más familiares afectados de alguna neoplasia del entorno de CCHNP y uno de ellos que sea de primer grado, con respecto a los otros dos.
2. Al menos 2 generaciones sucesivas deben estar afectas.
3. Uno de los pacientes afectados debe ser diagnosticado antes de los 50 años.

El CCHNP se caracteriza por la inestabilidad de fragmentos repetitivos de DNA (microsatélites) distribuidos a lo largo del genoma. Este fenómeno, denominado inestabilidad de microsatélites (MSI), traduce la acumulación de errores en la replicación del DNA, que son consecuencia de mutaciones en los genes responsables de su reparación. La identificación de mutaciones germinales en estos genes –hMSH2, hMLH1, hMSH6, hPMS1, hPMS2– ha permitido definir la base genética de esta enfermedad. Los criterios de BETHESDA mo-



dificados<sup>5,6</sup> pretenden identificar aquellos individuos con elevada probabilidad de presentar alteraciones genéticas asociadas al CCHNP:

1. Sujetos con CCR en familias con criterios de Ámsterdam.
2. Personas con 2 cánceres relacionados con CCHNP, incluyendo cánceres sincrónicos y metacrónicos o asociados a cánceres extracolónicos.
3. Individuos con CCR y un antecedente familiar de 1º grado con CCR y/o cáncer extracolónico de la esfera CCHNP y/o adenoma colorrectal (uno de los cánceres diagnosticados antes de 45 años y el adenoma diagnosticado antes de los 40 años).
4. Individuos con CCR ó cáncer de endometrio menores de 45 años.
5. Individuos con cáncer de colon derecho indiferenciado menores de 45 años.
6. Individuos con CCR de células en anillo de sello menores de 45 años.
7. Individuos con adenomas colorrectales menores de 40 años.

La determinación de la MSI en el tejido tumoral está indicada en pacientes que cumplen los criterios modificados de BETHESDA. En el screening clínico se recomienda:

1. En ausencia del test genético, los familiares de primer grado: realizar colonoscopia cada 1-2 años comenzando entre los 20 y 30 años y anualmente después de los 40 años o alternativamente cada 1-2 años antes de los 25 años.
2. En los individuos con mutación germinal, colonoscopia a los 25 años o 5 años antes del miembro más joven afecto de la familia y continuar anualmente.
3. Despistaje anual de cáncer de endometrio, entre los 25-35 años.
4. Algunos autores recomiendan screening de cáncer de ovario y genitourinario en las familias que presentan antecedentes de estos tumores.

### **2.2.3. Condiciones predisponentes**

Los pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales, como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, implantación de uréteres en sigma y pólipos adenomatosos de colon tienen mayor riesgo de desarrollar un cáncer colorrectal y requieren un seguimiento más intenso.

## 3. Diagnóstico

### 3.1. Historia clínica y analítica

Los CCR crecen lentamente y pueden estar presentes varios años antes de que aparezcan los síntomas. Debe sospecharse la existencia de CCR:

1. En sujetos mayores de 40 años con aparición de **cambios en el ritmo intestinal, estreñimiento persistente, diarrea, tenesmo rectal o/y dolor abdominal cólico** coincidiendo con alteraciones en el hábito intestinal.
2. Las **rectorragias con ó sin la deposición** orientan a una posible neoplasia recto-sigmoidea, mientras que las **heces melénicas o hematoquecia** pueden corresponder a tumores situados en colon derecho.

3. La presencia de **anemia microcítica hipocroma** en varones o mujeres posmenopáusicas puede ser la única manifestación de CCR.

La **exploración física** es poco expresiva salvo cuando existe un cáncer palpable en el tacto rectal. En caso de tumores de gran tamaño puede apreciarse una masa abdominal de consistencia dura y escasa movilidad. Si existe diseminación a distancia, puede aparecer hepatomegalia e ictericia en caso de metástasis hepáticas y ascitis si presenta diseminación peritoneal.

En un individuo con sospecha de cáncer colorrectal se realizará una analítica general, la determinación del antígeno carcinoembrionario (CEA), una colonoscopia y las pruebas de imagen correspondientes.

### 3.2. Diagnóstico endoscópico

La **colonoscopia total** es el método de elección para detectar el tumor primario, obtener biopsias para confirmar el diagnóstico y descartar la existencia de lesiones sincrónicas (adenomas o carcinomas) en el resto del colon, que pueden estar presentes hasta en la mitad de los enfermos y pueden modificar en un 10% de los casos el plan operatorio. En caso de no

disponer de colonoscopia total, porque sea técnicamente imposible de completar o sea rechazada por el enfermo, se recomienda realizar un enema opaco de doble contraste, siempre completado con una rectosigmoidoscopia, ya que algunas neoplasias distales son de difícil diagnóstico radiológico.

### 3.3. Diagnóstico radiológico

El estudio radiológico comprende la detección del tumor primario y el estudio de extensión preoperatorio o estadificación.

#### 3.3.1. Detección del tumor primario

En los casos en que sea necesario realizar un enema de bario, la técnica de elección será el **enema opaco de doble contraste bario-aire** porque los carcinomas pequeños o los adenomas exigen estudios de doble contraste de calidad óptima<sup>7</sup>.

Se desconoce todavía el papel que la **Colonografía TC** pueda desempeñar en el diagnóstico de los adenomas y el CCR. La técnica se basa en la tomografía computerizada (TC) helicoidal y combina la imagen 3D intraluminal, lo que se conoce como colonoscopia virtual, con imágenes multiplanares. Series rela-

tivamente largas refieren una sensibilidad > 90% para pólipos de >1 cm., aunque la tasa de falsos positivos es todavía alta para un procedimiento de screening (17%). Otros inconvenientes son que requiere limpieza y distensión del colon durante la exploración y que la interpretación de las imágenes es laboriosa. Se están llevando a cabo ensayos con sustracción electrónica de los restos fecales previamente contrastados y con técnicas de diagnóstico asistido por ordenador para facilitar la detección de las lesiones. Si con estos avances se consigue aumentar la especificidad y suprimir la preparación con laxantes, la colonografía TC podría convertirse en una opción importante para el screening<sup>8,9</sup>.

Esporádicamente los tumores del colon pueden ser descubiertos en ecografías o TC abdominales realizadas por otros motivos. Cuando no es posible la endoscopia, la punción guiada por TC ofrece la posibilidad de obtener un diagnóstico citológico de certeza.

### 3.3.2. Estadificación

La TC es una exploración radiológica muy utilizada para la estadificación del cáncer colorrectal. En cuanto al **tumor primario**, trabajos iniciales atribuían a la TC una exactitud del 85-90% pero estudios posteriores observan poca correlación entre los hallaz-

gos radiológicos y la estadificación patológica. Las principales limitaciones de la TC son la incapacidad para determinar la profundidad de invasión del tumor en la pared del colon y para reconocer la afectación de los ganglios linfáticos.

El único criterio de imagen para establecer la invasión de los **ganglios regionales** es el aumento de su tamaño, porque ningún procedimiento actual - no histopatológico - detecta su invasión microscópica. Clásicamente se ha considerado 1 cm. el tamaño límite de los ganglios normales, excepto en el área perirectal donde todo nódulo es considerado patológico, sobre todo si son varios y agrupados. En muchos casos no es posible diferenciar la extensión directa del tumor primario de las adenopatías locales.

En el carcinoma rectal el estadio tumoral tiene una repercusión importante en las decisiones terapéuticas. Es necesario conocer el grado de invasión del tumor en la pared y la existencia o no de adenopatías para tomar la decisión terapéutica más indicada en cada caso. Sólo dos técnicas permiten reconocer las distintas capas de la pared rectal y determinar la profundidad de invasión del tumor en la pared del recto: la ultrasonografía endorrectal (USER) y la RM con antena intrarrectal (RMIR)<sup>10,11</sup>. Una revisión de la literatura, incluyendo 4.897 pacientes, encontró mayor sensibilidad y exactitud con la USER frente a la

RMIR. Además, la RM es cara, requiere tiempo y una antena específica, por lo que la mayoría de los autores consideran la USER como la técnica de elección para la estadificación del cáncer rectal<sup>10</sup>.

El patrón de diseminación de las **metástasis a distancia** depende de la localización del tumor primario. Los carcinomas de colon y recto superior metastatizan por vía portal en el hígado como primera localización, desde donde pueden extenderse a otros órganos. En cambio, los carcinomas del recto distal drenan por las hemorroidales inferiores a las hipogástricas y a la cava inferior, por lo que pueden metastatizar directamente a los pulmones. La CT toraco-abdomino-pélvica aporta información relevante sobre la presencia/ausencia de metástasis en distintos órganos. La ultrasonografía abdominal es un método comúnmente utilizado para la detección de lesiones hepáticas. Generalmente la resonancia magnética (RM) se usa de forma complementaria para confirmar angiomas o imágenes hepáticas dudosas en la TC. Además, en todo paciente al que se va a resear metástasis hepáticas se debería practicar ultrasonografía intraoperatoria (USIO), ya que es el método más exacto de detección de lesiones hepáticas, con una sensibilidad de hasta 97 %.

### 3.4. Diagnóstico histopatológico

Las neoplasias colorrectales más frecuentes son los adenomas y los carcinomas. Otros tumores malignos más raros son los linfomas, los sarcomas, los melanomas y los carcinomas de células pequeñas.

#### 3.4.1. Pólipos

Los pólipos colónicos pueden ser hiperplásicos o adenomatosos. Los tipos histológicos de los pólipos adenomatosos son **tubular**, **velloso** (> 50% de componente vellosos) y **tubulovellosos** (20-25% al 50% de componente vellosos).

Los niveles de invasión de Haggitt se utilizan para determinar el nivel de infiltración de un carcinoma en un adenoma. Se basan en la morfología macroscópica del adenoma (pediculado, sesil, plano o deprimido) y en el nivel de invasión profunda del carcinoma. En un adenoma pediculado se distinguen niveles "0, 1, 2, 3, 4". En un adenoma sesil, plano o deprimido, sólo son posibles los niveles "0" y "4".

Niveles de invasión profunda del carcinoma (niveles de Haggitt):

#### a) **Carcinoma no invasor**

1. **Nivel 0:** carcinoma confinado en la mucosa del

pólipo (displasia de alto grado, “carcinoma in situ”, carcinoma intramucoso).

#### b) **Carcinoma invasor precoz**

1. **Nivel 1:** invasión de la cabeza del pólipo (submucosa de la cabeza del pólipo invadida).
2. **Nivel 2:** invasión del cuello del pólipo (submucosa del cuello del pólipo invadida).
3. **Nivel 3:** invasión del tallo del pólipo (submucosa del tallo del pólipo invadida).

#### c) **Carcinoma invasor**

1. **Nivel 4:** invasión de la submucosa de la pared colónica.
2. **Nivel desconocido:** en algunos pólipos no resulta posible aislar la base de resección quirúrgica. Puede establecerse el diagnóstico histopatológico de invasión de la submucosa pero no es posible valorar la profundidad de la invasión, es decir, se desconoce si está o no infiltrada la pared colónica.

### 3.4.2. **Carcinoma**

Más del 95% de las neoplasias malignas colorectales son adenocarcinomas. Dependiendo de sus características histológicas, los carcinomas colorectales se clasifican en:

#### a) **Adenocarcinoma (convencional)**

Se refiere a la forma habitual de la neoplasia maligna del epitelio glandular colónico.

#### b) **Adenocarcinoma mucinoso (= coloide)**

Más del 50% de la lesión está formada por lagos de mucina extracelular, que contienen epitelio maligno formando acinos, tiras epiteliales o células sueltas. Se asocia con frecuencia a inestabilidad de microsatélites.

#### c) **Adenocarcinoma de células en anillo de sello**

Más del 50% de las células neoplásicas muestran abundante mucina intracelular (células “en anillo de sello”) independientemente de que pueda también haber lagos de mucina extracelular. Algunos muestran inestabilidad de microsatélites.

#### d) **Carcinoma adenoescamoso**

Posee características de carcinoma epidermoide y de adenocarcinoma, bien en áreas separadas del mismo tumor o bien entremezcladas. Se requiere más de un foco ocasional de diferenciación escamosa.

#### e) **Carcinoma medular**

Se caracteriza por una sábana de células malignas con núcleo vesicular, nucleolo prominente y cito-

plasma eosinófilo abundante rodeadas por un infiltrado linfocitario intenso. Es una variante rara que se asocia invariablemente a inestabilidad de microsatélites y que tiene mejor pronóstico que el carcinoma pobremente diferenciado e indiferenciado.

#### f) **Carcinoma indiferenciado**

Tumor maligno epitelial sin ninguna evidencia de diferenciación más allá de la propiamente epitelial (sin diferenciación glandular, escamosa, ni neuroendocrina). Estos tumores son genéticamente distintos y se asocian típicamente con inestabilidad de microsatélites.

Los grados de diferenciación histológica del adenocarcinoma son **bien diferenciado (G1; > 95% del tumor forma glándulas)**, **moderadamente diferenciado (G2; 50-95% del tumor forma glándulas)**, **pobremente diferenciado (G3; < 50% del tumor forma glándulas)**.

En la pieza histológica es necesario determinar el nivel profundo de infiltración de la pared del colon o recto (afectación de submucosa, muscular propia, grasa perivisceral, serosa, infiltración de otro órgano por contigüidad), la presencia de metástasis ganglionares (enfermedad regional) y de metástasis a distancia (enfermedad diseminada). Se utilizarán las clasificaciones p-TNM<sup>12,13</sup> y de Astler-Coller Modifi-

cada<sup>14</sup> Se realizará una estadificación patológica con los datos de los que dispone el patólogo (p-TNM) y el clínico podrá modificarla con el conjunto global de datos del paciente (c-TNM).

#### **3.4.3. Factores Pronósticos**

Los factores anatómo-patológicos definitivamente probados como pronósticos son el p-TNM, la presencia de tumor residual en un procedimiento con fin curativo, la invasión vascular y/o linfática. También están suficientemente probados el grado histológico, el estado del margen radial en Especímenes no peritonealizados y la presencia de tumor residual tras terapia neoadyuvante. Parecen prometedores, aunque aun no suficientemente probados, el tipo histológico, las características histológicas asociadas a MSI (respuesta linfoide peritumoral, el tipo histológico mucinoso y medular), el alto grado de MSI y la configuración del borde tumoral (infiltrativo versus expansivo)<sup>15</sup>.

#### **3.4.4. Estudio Histológico Tras Radioterapia Preoperatoria**

Si se ha administrado (quimio) radioterapia preoperatoria, puede existir dificultad en encontrar microscópicamente el carcinoma o incluso no encon-

trarlo. Encontrándolo puede haber incertidumbre en la valoración del grado de diferenciación histológica y en la estadificación debido a los efectos de la radioterapia (fibrosis y atipia celular o alteración de la diferenciación y del tipo histológico del tumor). Los grados de regresión tumoral se definen según la relación de carcinoma y/o de fibrosis en el espécimen quirúrgico.

### 3.4.5. Especímenes Con Sospecha De CCHNP

Un 50-70% de los pacientes con este síndrome tienen un alto nivel de inestabilidad de microsátelites (MSI-H). Esta inestabilidad puede también observarse en un 10-15% de los carcinomas colorrectales esporádicos. Inmunohistoquímicamente pueden detectarse algunas de las mutaciones (inactivación) que se producen en los genes reparadores de microsátelites: puede detectarse, al menos, hMLH1 (human Mult. Homólogo 1) y hMSH2 (human mutS homólogo 2) que forman parte de una familia de, al menos, 6 genes reparadores (hMSH3, hMSH6, hPMS1, hPMS2). Las mutaciones de hMLH1 y/o hMSH2 constituyen el 80-90% de las mutaciones observadas en los pacientes con el síndrome CCHNP que tienen MSI-H y el resultado inmunohistoquímico parece tener alta sensibilidad y especificidad<sup>16,17</sup>.

## 4. Tratamiento quirúrgico

---

La cirugía es la base fundamental del tratamiento con éxito del carcinoma colorrectal. Su objetivo es la extirpación del tumor primario y de cualquier extensión loco-regional que haya podido producirse, sin provocar diseminación tumoral y con la mejor calidad de vida para el paciente. Se debe distinguir entre carcinoma de colon y de recto, ya que esto va a condicionar su comportamiento en cuanto al patrón de diseminación. El colon es predominantemente intraperitoneal, móvil, lo que facilita su resección con márgenes amplios, y su diseminación será predominantemente a distancia, con preferencia en el hígado, luego el peritoneo, quedando en último lugar en frecuencia, la recurrencia local. Por el contrario, el recto y el recto-sigma, ambos extraperitoneales y situa-



dos en el marco óseo pélvico, plantean mayores dificultades para reseca el tumor con márgenes amplios, por lo que su tendencia es la recidiva local en la pelvis menor.

#### 4.1. Cáncer de colon

Actualmente se acepta que un margen de tejido sano de 5 cm. proximal y 2 cm distal al tumor en la pared del colon es suficiente para evitar la recidiva local. En la práctica, estos márgenes son más amplios porque la extensión de la resección requerida para los tumores situados en los distintos segmentos del colon está determinada por la necesidad de una amplia extirpación de los linfáticos extramurales que acompañan a los vasos cólicos principales y que irrigan el segmento afectado. Se deben reseca, total o parcialmente, y en continuidad si es posible, las estructuras adyacentes infiltradas por el tumor. La inflamación que acompaña a la infiltración tumoral de los órganos vecinos puede hacer pensar en un tumor irreseca, aunque realmente no lo sea.

En los carcinomas que asientan en el colon derecho se realizará una hemicolectomía derecha, incluyendo 10-15 cm. del ileon terminal. Se restablecerá la continuidad mediante una ileon-transversostomía

término-lateral, latero-lateral o término-terminal (T-T), manual o mecánica, en función del calibre de los segmentos a anastomosar y de las preferencias del cirujano. En el caso del colon izquierdo se realizará una hemicolectomía izquierda con anastomosis T-T manual o mecánica.

#### 4.2. Cáncer de recto

Las consideraciones quirúrgicas en el cáncer de recto son algo diferentes. La longitud del intestino a reseca proximal a la lesión viene determinada por la necesidad de asegurar una buena vascularización rectal. El margen distal debe incluir como mínimo 2 cm. de tejido sano macroscópicamente. Si no se puede asegurar este margen, es imperativo proceder a la escisión del recto en su totalidad. Dado el peculiar comportamiento del cáncer de recto por su tendencia a diseminarse en la pelvis menor, es de vital importancia la práctica de una buena disección de los planos que rodean al recto, tanto en el plano sagital como transversal. La resección estándar aceptada hoy en día comprende los tejidos confinados en la fascia rectal, incluyendo la escisión completa del mesorrecto (TME)<sup>18</sup> y, en el plano anterior, a lo largo de la fascia de Denonvilliers.

Con el advenimiento y perfeccionamiento de las máquinas de autosutura, cada vez son más los casos en los que se puede realizar una anastomosis colo-anal y preservar el mecanismo esfinteriano, lo que conlleva una mejora sustancial en la calidad de vida de los pacientes.

Los carcinomas que asientan en el tercio superior del recto se intervendrán practicando una resección anterior baja (RAB), restableciendo el tránsito mediante anastomosis colorrectal manual o mecánica. Cuando se realizan resecciones y anastomosis muy próximas al esfínter (resecciones y anastomosis ultra-bajas), es conveniente practicar ileostomías de protección, pues estas técnicas se acompañan con frecuencia de dehiscencias anastomóticas por problemas isquémicos. Además se pueden producir secuelas como la urgencia y frecuencia defecatoria, por lo que cada vez hay más partidarios de asociar los reservorios cólicos en J. Los del tercio medio rectal se beneficiarán, en su mayoría, de la RAB, y sólo los cánceres en los que no se pueda mantener los 2 cm. de margen de tejido sano distal al tumor, entre éste y el esfínter anal, serán candidatos a la resección del recto y el ano por vía combinada abdomino-perineal (resección o amputación abdomino-perineal, AAP). Los del tercio inferior se tratarán mediante amputación abdomino-perineal.

En general, en todos los casos se procederá a:

1. Marcado con clips metálicos de los límites de la resección, para ayudar a delimitar los campos a tratar por el oncólogo radioterápico. La colocación de clips es aún más necesaria cuando no se pueda realizar la exéresis completa del tumor, marcando los límites de la enfermedad residual.
2. Reconstrucción de la brecha practicada en el peritoneo pélvico para evitar el descenso de las asas intestinales y su posterior exposición a la radioterapia. En el caso de no disponer de suficiente peritoneo para cerrar dicha brecha, sería conveniente servirse de algún tipo de prótesis (duramadre o similar) que ayudara a cubrir el defecto peritoneal.

### 4.3. Tratamiento local del cáncer de recto

La cirugía estándar del cáncer rectal es la resección radical mediante ABP o RAB. Algunos pacientes con lesiones bajas deben aceptar una colostomía permanente como parte inherente de su tratamiento, con el detrimento que esto conlleva en la calidad de vida. Por estos motivos y por una tendencia generalizada al tratamiento conservador del cáncer en general, la escisión local se ha explorado como una opción para

casos seleccionados. La aplicación inicial de este procedimiento fue en pacientes en los que la edad y/o la patología asociada desaconsejaban una cirugía más agresiva. Sorprendentemente, muchos de ellos no sufrían un incremento en la incidencia de recurrencia local o muerte por causa de enfermedad metastásica<sup>19</sup>. Otras razones que han impulsado el tratamiento local del cáncer de recto han sido el diagnóstico en fases más precoces, el diagnóstico más preciso del riesgo de metástasis preoperatoriamente y el desarrollo de las nuevas técnicas de tratamiento local como la microcirugía endoscópica (TEM).

La escisión local sólo puede curar tumores confinados a la pared rectal. La selección de los pacientes es crítica. La tasa de recurrencia está relacionada con la profundidad de la invasión (T) y la invasión de los ganglios linfáticos (N). El riesgo de extensión del tumor a los ganglios linfáticos en mesorrecto es de 0-12% en tumores T1, 12-28% en T2, y 36-79% en T3 y T4<sup>20</sup>. Por esta razón, es muy importante una adecuada estadificación preoperatoria. La endoscopia y las exploraciones radiológicas con contraste nos proporcionan imágenes de extensión luminal, pero en general, no sirven para valorar la extensión local. La TC y la resonancia magnética son pocos útiles para tumores confinados a la pared rectal. La ecografía endorrectal y la ecoendoscopia permiten la estadifica-

ción preoperatoria ya que son capaces de establecer la profundidad de la invasión tumoral e identificar los ganglios linfáticos mesorrectales aumentados

A la técnica clásica de resección con abordaje transanal convencional se ha sumado la técnica de microcirugía endoscópica (TEM) que permite llegar a tumores del tercio medio y superior de recto. Las limitaciones de esta técnica son el coste elevado del aparataje y que se requiere entrenamiento específico. La cirugía de escisión local con intención curativa debe realizarse, por lo tanto, en enfermos seleccionados con ecografía endorrectal y en los que se disponga de facilidades para el seguimiento clínico, endoscópico, bioquímico y radiológico.

No existen ensayos aleatorios que comparen la escisión local con o sin quimio-radioterapia postoperatoria a la resección quirúrgica amplia (AAP y RAB). Las series retrospectivas sugieren que los pacientes bien clasificados con tumores pequeños (< 4 cm.) con buenas características histológicas de pronóstico (adenocarcinomas bien a moderadamente diferenciados) y sin invasión venosa o linfática tratados con escisión local total y con radioterapia postoperatoria, pueden tener resultados equivalentes a AAP o RAB<sup>21</sup>.

En resumen, las indicaciones para la escisión local en el cáncer de recto más aceptadas por la mayoría de los autores son tumores menores de 4 cm, tumores

que ocupen < 40% de la circunferencia rectal, tumores a <10 cm. de línea dentada, no evidencia de metástasis a distancia, tumores uT1 o uT2 de bajo riesgo, sin evidencia de ganglios sospechosos.

Se recomienda realizar una técnica quirúrgica correcta, con extirpación total de la lesión. La pieza debe ser enviada inmediatamente al laboratorio de anatomía patológica tras la cirugía y con los bordes marcados. La anatomía patológica postoperatoria indicará aquellos tumores en los que esté indicada la quimioterapia y la radioterapia postoperatoria. La mayoría de los estudios no recomiendan terapia adicional en los T1. Se deberá valorar cirugía de rescate o quimioterapia y radioterapia coadyuvante si la anatomía patológica confirma que hay borde afecto o es un T3. Otras indicaciones relativas de la cirugía local del cáncer de recto son pacientes en los que la edad y/o las patologías asociadas desaconsejan un tratamiento más agresivo o bien para algunos que, adecuadamente informados, rechazan el tratamiento convencional.

#### **4.4. Cirugía paliativa**

Desafortunadamente, todavía existen casos tan avanzados que no permiten un tratamiento quirúrgico radical (pelvis congelada, carcinomatosis perito-

neal, tumor irreseccable,...). En estos casos debe intentarse una resección del tumor primitivo pero, si no es posible, se procederá a asegurar el tránsito intestinal mediante by-pass intestinales o colostomía, o colocación de “stent” por el endoscopista. Siempre se tomarán biopsias que deberán ser confirmadas de manera intraoperatoria que corresponden a tejido tumoral primitivo o metastásico, para su posterior filiación diferida.

#### **4.5. Carcinoma complicado**

El CCR puede provocar obstrucción intestinal, peritonitis por perforación o sangrado digestivo bajo. Estas situaciones se suelen corresponder con carcinomas avanzados y tienen peor pronóstico.

La cirugía del CCR en situaciones de urgencia es diferente a la electiva y, aunque no hay que olvidar que estamos ante una patología tumoral que requiere, si es posible, extirpación de la lesión con amplios márgenes, muy frecuentemente ni las condiciones locales abdominales (peritonitis fecaliodea, distensión abdominal, colon no preparado, etc.) ni la situación clínica del paciente (séptico, edad avanzada con disturbios hidroelectrolíticos severos) permiten una linfadenectomía reglada, ligadura vascular en

origen o incluso la reconstrucción del tránsito digestivo, maniobras que se contemplan en cirugía electiva.

En el carcinoma complicado, las premisas que deben dirigir su manejo quirúrgico se basan en salvar la vida del paciente con los gestos quirúrgicos más sencillos, resolutivos y de menor riesgo. Las técnicas quirúrgicas empleadas se basan generalmente en resecciones (siempre que sea posible) del tumor y colostomías sin reconstrucción del tránsito. Así se logran dos objetivos fundamentales: eliminar el foco de la complicación y permitir el tránsito digestivo con el mínimo riesgo de fístulas intestinales. Frecuentemente los carcinomas obstructivos de colon izquierdo o sigma (carcinoma en servilletero) con válvula íleo-cecal competente pueden provocar una gran dilatación de todo el marco cólico con áreas deserosadas y necróticas que indican un colon desvitalizado y no viable. En estos casos se debe realizar colectomía total o casi total con ileostomía terminal y cierre del muñón recto-sigmoideo. Esta misma intervención se hará en casos de tumoraciones múltiples en colon o carcinoma en el contexto de poliposis generalizada.

En los carcinoma localmente avanzados (T4 + N1-2, carcinomatosis) o metástasis a distancia (pulmonares y hepáticas irresecables) se debe intentar, si es técnicamente fácil, la resección tumoral no oncológica y

colostomías terminales. Si esto no es posible se optará por colostomías de descarga laterales como paliación a la obstrucción.

#### **4.6. Cirugía laparoscópica**

La resección del colon por vía laparoscópica tiene un notable interés, ya que aporta unos beneficios claros en cuanto al dolor y recuperación postoperatoria del paciente. Si bien es cierto que se necesita de un mayor tiempo operatorio, este se irá reduciendo a medida que los cirujanos vayan adquiriendo experiencia, y se desarrollen nuevos instrumentos quirúrgicos. Aunque ya existen series comparativas y con resultados similares de la cirugía convencional y la laparoscópica<sup>22</sup>, se necesitan seguimientos a más largo plazo y estudios randomizados.

#### **4.7. Cirugía de las metástasis**

Se estima que, aproximadamente, el 50% de los pacientes intervenidos con intención curativa por CCR desarrollarán metástasis hepáticas. La supervivencia global (SG) cuando existen metástasis hepáticas dejadas a su evolución natural suele ser de 4-12 me-

ses y con quimioterapia 12-24 meses. En cambio, la resección de metástasis consigue supervivencias del 30-40% a los 5 años<sup>23</sup>. Por tanto, la resección quirúrgica es el único tratamiento curativo a largo plazo para un tercio de los pacientes, con una mortalidad operatoria para grandes resecciones alrededor del 5% en la mayor parte de los centros especializados<sup>24</sup>. Actualmente las resecciones hepáticas por metástasis se han generalizado y ampliando a tumores grandes, bilobares o múltiples.

#### 4.7.1. Evaluación preoperatoria

No se considera necesario realizar una biopsia de la metástasis hepática si existe una elevación significativa del CEA y una prueba de imagen (TC, RMN) concluyente. Se aconseja realizar las siguientes exploraciones complementarias: valoración de la función hepática (bioquímica y estudio de coagulación), Rx tórax y un estudio de extensión extrahepática, que incluirá una colonoscopia total y una TC toraco-abdominal. Metástasis de localización compleja pueden requerir estudios adicionales con RM, arteriografía o cavografía. Valorar angio-TC, que tiene una sensibilidad mayor del 90%, incluso en lesiones menores de 2 cm.

#### 4.7.2. Técnicas quirúrgicas

Las condiciones que se deben exigir para la resección de las metástasis hepáticas son:

1. Lesiones unilobares únicas o múltiples que puedan ser extirpadas mediante resecciones quirúrgicas típicas o atípicas, manteniendo margen libre y un remanente de parénquima suficiente. Ocasionalmente se pueden reseccionar un número variable de lesiones pequeñas en el lóbulo contralateral, aunque esto ensombrece el pronóstico.
2. Ausencia de enfermedad diseminada que no pueda ser extirpada con la metástasis hepática (diafragma o pulmones).
3. No existir contraindicación para una cirugía mayor.

El tipo de resección hepática depende de la localización y del número de lesiones. Consistirá en resección en cuña o atípica, segmentectomía o bi-segmentectomía, hepatectomía parcial, o trisegmentectomía (hepatectomía ampliada). En general, antes de proceder a cualquier resección hepática se debe realizar una ecografía intraoperatoria. Aunque es deseable un margen de > 1 cm. márgenes libres menores no parecen enturbiar el pronóstico a largo plazo<sup>24</sup>.

Para los casos en los que las lesiones se localizan en un solo lóbulo y requieren una amplia resección de parénquima hepático, se ha sugerido la embolización percutánea de la rama portal del lóbulo afecto con el fin de obtener hipertrofia del sano en 3-4 semanas y posteriormente resecar el tumor sin provocar insuficiencia hepática. Este método tiene muy escasas indicaciones, porque sobre hígado sano se pueden realizar hasta trisegmentectomías sin provocar insuficiencia hepática. Aunque podría tener indicación en re-resecciones o en casos infrecuentes de inusual pequeño tamaño del remanente hepático a conservar.

#### 4.7.3. Otras terapias

La radiofrecuencia (RFA) y la crioablación permiten destruir pequeñas metástasis (siempre < 3-4 cm.) en un intento paliativo o como medio para conseguir resecciones completas (R0) asociadas a la cirugía. La primera destruye tejido tumoral por calor y la segunda por congelación. La RFA se puede aplicar de forma percutánea o intraoperatoria y tiene el inconveniente de su elevado coste. Su eficacia en metástasis de adenocarcinoma de colon esta aún pendiente de evaluación y pocos centros disponen de la metodología.

## 5. Tratamiento quimioterápico

Actualmente existen varios citostáticos con actividad en CCR. Entre ellos, destacan el 5-Fluoruracilo (5FU), las fluoropirimidinas orales (**capecitabina**, **UFT**, **Utefos**), el **oxaliplatino** y el **irinotecan**. A ellos hay que añadir dos anticuerpos monoclonales, el **cetuximab** y el **bevacizumab**. En la elección del régimen de quimioterapia a administrar, se tienen en cuenta la actividad y tolerancia del esquema de quimioterapia y una serie de factores que dependen del paciente (voluntad, estado general, comorbilidad, etc).

### 5.1. Quimioterapia adyuvante

Aunque casi el 80% de los pacientes tienen enfermedad localizada en el momento del diagnóstico, la presencia de micrometástasis indetectables con las

técnicas actuales es la causa de recidiva y muerte en la mitad de ellos. La supervivencia a 5 años se correlaciona directamente con el estadio: → 90% de los pacientes con tumores en estadios I estarán vivos a 5 años mientras que esta cifra no llega al 5% en los estadios IV.

### 5.1.1. Carcinoma de colon

Un metanálisis de los estudios publicados hasta 1986 no demostró un efecto favorable de la quimioterapia sistémica en la supervivencia de 6.791 pacientes. Sin embargo, cuando el análisis se restringió a 4.700 pacientes tratados con QT basada en 5FU se observó que las tasas de supervivencia a 5 años eran entre el 2.3% y 5.7% mayores que los pacientes que no recibían tratamiento adyuvante, sin alcanzar significación estadística.

#### a) Quimioterapia basada en 5Fluorouracilo

A finales de los años 1980 y en los 90, una serie de estudios randomizados demostraron que la administración postoperatoria de quimioterapia basada en 5FU aumentaba de forma estadísticamente significativa la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la SG de los pacientes con carcinoma de colon en estadio III. De estos ensayos clínicos se concluyó

también que 5FU y leucovorin (LV) durante 6 meses era igual de eficaz que 5FU+ levamisol durante 12 meses, y dado que era un tratamiento más corto pasó a considerarse como el estándar<sup>25,26</sup>.

#### b) Fluoropirimidinas orales

El UFT y la capecitabina se han comparado frente al 5FU bolo/LV como tratamiento adyuvante del cáncer de colon. En el estudio NSABP C06<sup>27</sup> se randomizaron 1.608 pacientes con estadios II y III a recibir UFT/LV o 5FULV, esquema Roswell Park. No se encontraron diferencias en la supervivencia, aunque la toxicidad fue menor con el UFT a excepción de la hiperbilirrubinemia.

El estudio X-ACT<sup>28</sup> concluyó que la SLE con capecitabina es, al menos, equivalente a la del 5FU/LV, esquema de la Clínica Mayo, en estadio III. Además, la capecitabina mejoró la supervivencia libre de recaída ( $p=0.04$ ) y hubo toxicidad, salvo la hiperbilirrubinemia y el síndrome mano-pie.

El meta-análisis japonés<sup>29</sup> de los datos individuales obtenidos de 3 estudios randomizados realizados por la Japanese Foundation for Multidisciplinary Treatment for Cancer incluyó un total de 5.233 pacientes con estadios I, II y III de cáncer de colon y de recto. Se observó que el tratamiento adyuvante con fluoropirimidinas orales (UFT, HCFU, 5FU oral) du-



rante 12 meses, frente a observación tras resección quirúrgica, reducía el riesgo de muerte en un 11% y el riesgo de recidiva o muerte en un 15%.

### c) **Quimioterapia basada en Oxaliplatino**

El Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluoruracil in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer<sup>30</sup> (MOSAIC) ha demostrado que la adicción de oxaliplatino al 5FU/LV reduce un 23% el riesgo de recidiva. El estudio NSABP C-07<sup>31</sup>, presentado en ASCO 2005, confirmó los resultados del MOSAIC. En resumen, la adicción del oxaliplatino al 5FU (en bolo o en infusión) + LV reduce el riesgo de recaída en un 21-23% cuando se compara con el mismo esquema de 5FU/LV. FOLFOX4 ha sido el primer régimen en demostrar superioridad sobre 5FU/LV<sup>32</sup> y se ha convertido en el tratamiento estándar actual de los estadios III.

Dada la eficacia de la capecitabina en estadio III, varios ensayos clínicos están comparando FOLFOX vs Oxaliplatino/capecitabina (Xelox). Una de las ventajas del Xelox es que no precisa colocación de catéter ni infusores, y que el oxaliplatino se administra cada 3 semanas, en vez de cada 2.

La administración de quimioterapia adyuvante en el estadio II es más controvertida. Dentro del estadio II existe un subgrupo de pacientes de alto riesgo,

que son los que debutan con obstrucción ó perforación de colon, infiltran o tienen adherencias a estructuras vecinas, son pobremente diferenciados, tienen invasión linfática, venosa o perineural. A estos pacientes de alto riesgo y si no existen otras contraindicaciones médicas, se les aconseja tratamiento adyuvante con FOLFOX4, igual que en el estadio III.

### d) **QT basada en irinotecan**

El oxaliplatino y el irinotecan tienen una eficacia similar en primera línea de CCR metastático. Sin embargo, tres estudios aleatorizados que compararon irinotecan en combinación con 5FU (bolo o en infusión)/LV frente a 5FU/LV no han conseguido demostrar un beneficio estadísticamente significativo en la SLE. Tanto el PETACC3<sup>33</sup>, el ACCORD 02<sup>34</sup> como el CALBG C89803<sup>35</sup> han obtenido resultados negativos en sus objetivos principales.

### e) **Cetuximab y Bevacizumab**

Una nueva generación de estudios está evaluando la adicción del cetuximab (ej: PETACC 8) o del bevacizumab (ej: AVANT) a la quimioterapia. El esquema de quimioterapia considerado como rama control en la mayoría de los estos estudios nuevos contiene oxaliplatino en combinación con 5FU o con capecitabina.

### 5.1.2. Carcinoma de recto

Los carcinomas de recto con estadio II tienen mayor riesgo de recurrencia local que los estadios II de colon, por esa razón los estudios randomizados de tratamiento adyuvante incluyen ambos estadios.

#### a) Tratamiento postoperatorio

En 1990, la Conferencia de Consenso auspiciada por el Instituto Nacional del Cáncer concluyó que la combinación de quimioterapia y radioterapia es el tratamiento postoperatorio estándar para el carcinoma de recto en estadios II y III. Posteriormente se ha confirmado que la administración de 5FU en infusión continua durante la RT es superior a 5FU en bolo. La duración de la QT adyuvante en el carcinoma de recto II y III, al igual que en el carcinoma de colon, de 6 meses.

#### b) Tratamiento preoperatorio

Tres estudios randomizados (Intergroup 0147, NSABP R-03 y CAO/ARO/AIO-94) han comparado la QT+RT preoperatoria vs postoperatoria en cáncer de recto clínicamente resecable T3. Los estudios americanos se cerraron prematuramente por bajo reclutamiento. En el estudio alemán, Sauer y col<sup>36</sup> aleatorizaron 799 pacientes con estadios II y III

de cáncer de recto a regímenes de 5FU infusión continua concurrente con RT (fraccionamiento clásico). Un mes después de la cirugía o de la quimiorradioterapia postoperatoria, se administraban 4 ciclos de 5FU. Con una mediana de seguimiento de 4 años, no se observan diferencias en la SG a 5 años. Sin embargo, el perfil de toxicidad grado 3-4, la disminución del estadio del tumor, la preservación de esfínter y las recidivas pélvicas (6% preoperatoria vs 13% postoperatoria,  $p=0.006$ ) fueron favorables para la rama de quimiorradioterapia preoperatoria.

### 5.2. Quimioterapia neoadyuvante de metástasis hepáticas

En metástasis hepáticas irresecables, varios estudios no randomizados demuestran que la QT neoadyuvante puede disminuir el volumen tumoral y permitir la resección de metástasis en pacientes seleccionados<sup>37,38</sup>. En primera línea, la asociación de FOLFOX + cetuximab consigue una tasa de respuestas confirmadas de 81% y un control de la enfermedad de 95%<sup>39</sup>. Además, 10 de 43 pacientes pudieron ser sometidos a resección quirúrgica de las metástasis<sup>40</sup>. Este enfoque también es aplicable a las metástasis pulmonares.

### 5.3. Quimioterapia para carcinoma colorrectal avanzado

Aproximadamente el 50% de los pacientes con tumores localizados desarrollarán una recidiva, a pesar del tratamiento quirúrgico inicial, y otro 30% tendrán metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. El pronóstico del CCR avanzado es adverso, con una supervivencia global a 5 años menor del 7%, salvo en casos seleccionados de resección completa de metástasis<sup>41</sup>.

Desde hace más de 40 años, el **5-fluorouracilo (5FU)** ha sido el citostático más empleado en el CCR metastásico. La quimioterapia con 5FU mejora la mediana de supervivencia en 4-6 meses en comparación con el mejor tratamiento de soporte, aunque su actividad cuando se emplea como agente único en bolo es menor del 20%. Entre las estrategias desarrolladas para aumentar la actividad y/o reducir la toxicidad del 5FU en bolo destacan la infusión continua (ic), la modulación bioquímica con leucovorin (LV) y el empleo de las fluoropirimidinas orales, como capecitabina, en lugar de 5FU intravenoso. El LV potencia el efecto citotóxico del 5FU al aumentar la unión del FdUMP a la timidilato sintetasa. Un metanálisis ha confirmado que el índice de respuestas (RR) es mejor para 5FU/LV que para el 5FU en bolo [23% *versus* (vs) 11%], aunque

sin impacto en la SG (11,5 vs 11 meses)<sup>42</sup>. La infusión continua permite alcanzar dosis más elevadas e incrementar la duración de la exposición del tumor al 5FU. Otro metaanálisis ha demostrado la mayor eficacia del 5FU ic en comparación con el 5FU en bolo en tasa de respuestas (22% vs 14%) y en SG (12,1 vs 11,3 meses), con mejor perfil de tolerancia<sup>43</sup>.

La **capecitabina** es una fluoropirimidina oral que simula una infusión continua de 5FU. Tras su administración oral, atraviesa intacta la mucosa intestinal por su estructura carbamato y se metaboliza en el hígado en primer lugar, y luego se transforma en 5FU preferentemente en el tejido tumoral que contiene concentraciones de timidina-fosforilasa, enzima clave en la activación de capecitabina, más elevadas que el tejido normal<sup>44</sup>. Dos estudios aleatorizados han comparado, en primera línea, capecitabina frente a 5FU/LV en bolo<sup>45,46</sup>. En el análisis conjunto de los datos de los 1.207 pacientes incluidos en estos 2 estudios, se observó una tasa de respuesta mayor con capecitabina que con 5FU/LV (25.7% vs 16.7%,  $p < .0002$ ), pero sin diferencias en la mediana del tiempo a la progresión (TTP) ni en la SG. El perfil de seguridad fue más favorable para capecitabina, con excepción del síndrome mano-pie<sup>47</sup>.

El **oxaliplatino** asociado al 5FU es más activo, tanto en tasa de respuesta como en el TTP, que el 5FU/LV

en monoterapia. En primera línea de CCR avanzado, de Gramont realizó un estudio aleatorizado fase III de Oxaliplatino/5FU/LV ic (FOLFOX4: oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> día 1 + 5FU bolo 400 mg/m<sup>2</sup> + 600 mg/m<sup>2</sup> ic de 22 horas, días 1-2 cada 14 días) vs 5FU/LV (LV5FU2: 5FU bolo 400 mg/m<sup>2</sup> + 600 mg/m<sup>2</sup> ic de 22 horas, días 1-2 cada 14 días), demostrando un beneficio estadísticamente significativo en la tasa de respuestas y el TTP para la rama con oxaliplatino<sup>48</sup>. En otro estudio multicéntrico, la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomizó a 200 pacientes a recibir 5FU/LV en infusión de 5 días cronomodulado con o sin oxaliplatino. La tasa de respuestas favoreció a la rama con oxaliplatino ( $p < 0.0001$ ), pero sin diferencias en la SG<sup>49</sup>.

La combinación de oxaliplatino y capecitabina se ha explorado en un estudio fase II que incluyó 96 pacientes con cáncer colorrectal no tratados previamente. La capecitabina se administraba a dosis de 1000 mg/m<sup>2</sup>/12 horas durante 14 días y el oxaliplatino a dosis de 130 mg/m<sup>2</sup> día 1 del ciclo, cada 21 días (XELOX)<sup>50</sup>. El perfil de seguridad de XELOX fue muy similar al régimen FOLFOX4. El índice de respuesta evaluado por el investigador fue del 55% (IC del 95%: 45-65%) y un 32% adicional de pacientes presentaron estabilización de la enfermedad (IC 95%: 23-43%) durante  $\geq 3$  meses. La mediana de la supervivencia li-

bre de progresión fue de 7.7 meses, y la mediana de supervivencia global fue de 17.4 meses, con un seguimiento mínimo de 12 meses, mientras que la supervivencia a 1 año fue del 72%. Se han realizado, al menos, 4 estudios fase III que comparan, en primera línea de CCR metastático, XELOX frente a FOLFOX. No se observan diferencias estadísticamente significativas en tasa de respuestas, tiempo a la progresión o supervivencia global<sup>[51,52,53]</sup>.

La actividad del irinotecan en cáncer colorrectal está bien estudiada. Inicialmente se introdujo como tratamiento de monoterapia en pacientes con cáncer colorrectal refractario a 5FU. Posteriormente, dos estudios fase III demostraron que el irinotecan produce, en pacientes refractarios a 5FU, una supervivencia más larga que el 5FU en infusión continua o el mejor tratamiento de soporte<sup>54,55</sup>. En primera línea, dos estudios aleatorizados han demostrado que la combinación de irinotecan + 5FU  $\pm$  LV es superior a 5FU/LV solo<sup>56,57</sup>.

El 75%-85% de los cánceres colorrectales expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). La sobreexpresión de este receptor confiere un pronóstico peor<sup>58</sup>. Los fármacos dirigidos contra la diana celular "EGFR" pueden ser anticuerpos monoclonales o inhibidores de la tirosin-quinasa. El cetuximab (Erbix<sup>®</sup>) y el panitumumab (ABX) son los dos anticuerpos

monoclonales anti-EGFR mas conocidos. Se unen al EGFR interfiriendo en la transmisión de la señal intracelular. El cetuximab está comercializado ya.

En primera línea, la asociación de FOLFOX + **cetuximab** consigue una tasa de respuestas confirmadas de 81% y un control de la enfermedad de 95%<sup>59</sup>. Además, 10 de 43 pacientes pudieron ser sometidos a resección quirúrgica de las metástasis<sup>60</sup>. Además, el cetuximab en monoterapia o en combinación con irinotecan<sup>61</sup> es activo en pacientes refractarios a CPT11. En segunda línea tras progresión a 5FU y CPT11, un estudio fase II de ceximab e irinotecan en 121 pacientes consiguió una tasa de respuestas de 17%<sup>62</sup>. En otro estudio fase II de cetuximab en monoterapia, también en cáncer colorrectal EGFR-positivo refractario a 5FU y a CPT-11, el 8.8% de los pacientes alcanzaron respuesta parcial y otro 37% tuvieron estabilización de la enfermedad<sup>63</sup>. Estos resultados fueron confirmados por el estudio BOND, en el que 329 pacientes con cáncer colorrectal EGFR+, que habían progresado durante o dentro de los 3 meses después de tratamiento de un régimen basado en irinotecan, fueron randomizados a recibir **cetuximab** e **irinotecan** (218 pacientes) o cetuximab en monoterapia (111 pacientes). La tasa de respuestas fue 23% y 11% ( $p = 0.007$ ) vs el tiempo a la progresión de 4.1 vs 1.5 meses ( $p < 0.001$ ), respectivamente<sup>28</sup>.

El aumento de la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) se correlaciona con la invasividad, la densidad vascular, las metástasis, la recidiva y el pronóstico del cáncer de colon<sup>64</sup>. Además, la densidad de microvasos en las piezas quirúrgicas se correlaciona con la recidiva, las metástasis y la supervivencia<sup>65</sup>. Dentro de las nuevas terapias contra dianas celulares destacan los antiangiogénicos que pueden ser de dos tipos, al igual que los inhibidores del EGFR, anticuerpos monoclonales o moléculas pequeñas inhibidores de la tirosin-quinasa. A diferencia de otros agentes quimioterápicos que actúan directamente sobre las células tumorales, los antiangiogénicos ejercen su efecto sobre las células endoteliales.

El **Bevacizumab** es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-VEGF que bloquea el VEGF impidiendo su unión al receptor y "normaliza la vasculatura tumoral". En primera línea de cáncer colorrectal avanzado, Kabbinar y col<sup>66</sup> compararon 5FU/LV solo o con bevacizumab. La adicción del bevacizumab al 5FU/LV produjo un aumento de la tasa de respuestas, un mayor tiempo a la progresión y supervivencia global más prolongada. El estudio TREE-2 ha randomizado 223 pacientes con cáncer colorrectal metastático, no tratados previamente, a recibir mFOLFOX6 + Bevacizumab, bFOL (5FU bolo) + Beva-

cizumab o XELOX + bevacizumab. La asociación de bevacizumab aumentó la RR en todos los regímenes. Existen otros anticuerpos monoclonales con actividad antiangiogénica que están en fases de desarrollo más iniciales que el bevacizumab, como el VEGF Trap y el IMC 1121b.

#### 5.4. Esquemas de quimioterapia

En las siguientes tablas se recogen los esquemas de quimioterapia más utilizados en el cáncer colorrectal.

**Tabla 1. Esquemas de administración de 5FU/Capecitabina**

Régimen	Forma de administración	Dosis	Intervalo
Clínica Mayo	Bolo	5FU iv 425 mg/m <sup>2</sup> /d x 5 días + LV iv 20 mg/m <sup>2</sup> /d x 5 días	Cada 28 días
Roswell Park	Bolo	5FU iv 500 mg/m <sup>2</sup> /semanal + LV iv 500 mg/m <sup>2</sup> /semanal	Semanal x 6 2 de descanso
Machover	Bolo	5FU iv 370 mg/m <sup>2</sup> /d x 5 días + LV iv 200 mg/m <sup>2</sup> /d x 5 días	Cada 28 días
De Gramont (LV5FU2)	Infusión continua + bolo	5FU 400 mg/m <sup>2</sup> bolo + 600 mg/m <sup>2</sup> ic de 22 horas, + LV 200 mg/m <sup>2</sup> , días 1 y 2	Cada 14 días
TTD	Infusión continua	5FU 3,5 gr/m <sup>2</sup> en ic de 48 horas	Semanal
AIO	Infusión continua	5FU 2.600 mg/m <sup>2</sup> ic de 24 horas + LV 500 mg/m <sup>2</sup> /semanal	Semanal x 6
Lockich	Infusión continua	5FU 300 mg/m <sup>2</sup> /d	Sin interrupción
Capecitabina	Oral	1.250 mg/m <sup>2</sup> /12h x 14 días	Cada 21 días

**Tabla 2. Esquemas de oxaliplatino y fluoropirimidinas**

Esquema	Oxaliplatino (mg/m <sup>2</sup> )	A. folínico (mg/m <sup>2</sup> )	5FU bolo (mg/m <sup>2</sup> )	5FU ic (mg/m <sup>2</sup> )	Intervalo
FOLFOX4	85 d1	200, d 1-2	400 d1-2	600 ic 22 h, d1-2	14 d
FOLFOX6 m	100 d1	400 d1	400 d1	2400-3000 ic 46 h d1	14 d
Oxa/5FU ic TTD	85 d1	—	—	2250 ic 48 h	14 d
XELOX	130 d1	—	Capecitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> /12h d1-14	—	21 d

**Tabla 3. Esquemas de irinotecan y fluoropirimidinas**

Esquema	Oxaliplatino (mg/m <sup>2</sup> )	A. folínico (mg/m <sup>2</sup> )	5FU bolo (mg/m <sup>2</sup> )	5FU ic (mg/m <sup>2</sup> )	Intervalo
IFL	125 d1	20	500	—	Semana1 x 4, cada 6
FOLFIRI	180 d1	400 d1	400 d1	2400 ic 46 h d1	14 d

**Tabla 4. Anticuerpos monoclonales**

Anticuerpo	Forma de administración	Dosis	Intervalo
Cetuximab*	2 horas primera infusión, 1 hora siguientes	Dosis carga 400 mg/m <sup>2</sup> + Dosis mantenimiento 250 mg/m <sup>2</sup>	semanal
Bevacizumab*	60-90 minutos	5 mg/kg cada 14 días ó 7.5 mg/m <sup>2</sup> cada 21 días	— —

\*Asociados al régimen de quimioterapia

## 6. Tratamiento radioterápico

### 6.1. Introducción

La indicación de tratamiento Radioterápico (RT) en el cáncer colorrectal viene determinada por la historia natural de esta entidad y sus patrones de fallo tras la cirugía radical. Basado en esto se debe establecer una diferenciación clara entre los tumores de colon y los del recto y recto-sigma (considerado éstos como los situados en los últimos 15 cm del margen anal). Esta diferenciación es debida a la situación anatómica de estos segmentos del intestino grueso, por encima y por debajo respectivamente de la flexura peritoneal.

En el cáncer de colon, órgano de localización intraperitoneal, móvil y donde técnicamente es posible obtener márgenes quirúrgicos muy amplios, tras la di-



seminación a distancia, la principal vía de diseminación es abdominal, representando el fallo local tan sólo el 3-4% de todas las recidivas.

Por el contrario en el cáncer de recto y recto-sigma, ambos situados extraperitonealmente y próximos a las paredes laterales del hueso pélvico, los márgenes radiales que se pueden obtener durante la resección son muy escasos, siendo la recidiva local el patrón de fallo más frecuente y la principal causa de muerte en los pacientes que no se llegan a curar del cáncer.

Debido a todo lo anterior, el tratamiento RT tendrá un papel relevante en el manejo terapéutico de los tumores de recto, mientras que en el caso de los de colon su papel no está tan bien definido, siendo el riesgo de recidiva más elevado para los tumores retroperitoneales de colon que afectan a la pared posterior<sup>67 68</sup>.

## 6.2. Cáncer de recto resecable

En los tumores de recto tratados con cirugía radical exclusiva, la recidiva local es el patrón de fallo más frecuente, aumentando su incidencia en relación directa al estadio tumoral (T y N): basado en una recopilación de series seleccionadas, se puede esta-

blecer que para pacientes con tumores confinados a la pared rectal y ganglios negativos (T1-2 N0) el fallo local es menor del 10%, aumenta a 15-35% para los estadios T3 N0 y T1 N1 (tumores que infiltran más allá de la pared o tumores localizados en la pared, pero con afectación ganglionar), y es tan alto como 45-65% cuando se asocian estas dos circunstancias (T3-4 N1-2). Desde 1990, y en virtud de las recomendaciones del Instituto del Cáncer Americano (NCI), el tratamiento estándar de los pacientes de alto riesgo (estadios II y III) es la QT y RT postoperatoria<sup>69</sup>. Parece que la asociación de estos dos tratamientos, y no cada arma terapéutica por separado, contribuyen al aumento de forma significativa de la supervivencia global y del control local cuando se compara con la cirugía sola. Sin embargo este efecto aditivo de la QT y RT ha sido cuestionado por algunos.

La principal ventaja que ofrece el tratamiento postoperatorio es la correcta selección de los pacientes, al poder realizar una estadificación patológica de la pieza quirúrgica. Tiene como inconvenientes la considerable toxicidad que presenta: aguda, sobretudo gastrointestinal (tras la cirugía hay un descenso de las asas de intestino delgado en la pelvis) y hematológica que se cifra entre el 5-50% y crónica, fundamentalmente intestinal, con desarrollo de enteritis 4%, obstrucciones de intestino delgado 5%, esteno-

sis rectales 5%, siendo más importante en pacientes mayores, y con técnicas de RT no cuidadosas. El segundo inconveniente es el deterioro en la calidad de vida de los pacientes, no bien analizado en las series publicadas, sobretodo en aquellos donde se ha tenido que realizar una amputación abdómino-perineal.

Los avances desde entonces se han dirigido hacia una mejor selección de los pacientes subsidiarios de tratamientos complementarios y hacia una optimización de cada arma terapéutica (cirugía, QT y RT), con especial énfasis en el papel de la RT para incrementar el porcentaje de cirugías conservadoras. De esta manera en la actualidad se puede decir que no existe una única aproximación terapéutica para todos los pacientes de alto riesgo, sino más bien un tratamiento a la medida de las características del paciente, de su tumor y también de la disponibilidad de cada Centro (equipos quirúrgicos, oncólogos médicos y de RT).

### **6.2.1. Indicaciones del tratamiento radioterápico**

Son subsidiarios de tratamiento radioterápico todos los pacientes con cáncer de recto, que presenten los **estadios II-III (T3-4 y/o N+)**.

Sin embargo, en la actualidad hay que realizar las siguientes consideraciones:

1. Tumores T3 N0 de localización en 1/3 superior, márgenes radiales, proximales y distales negativos y correctos, y sin características histológicas adversas (no invasión vascular o linfática, bien diferenciados), el riesgo de recidiva local es inferior al 10%. Por tanto hay que valorar en pacientes mayores o con patología médica severa asociada, que puede incrementar la toxicidad derivada del tratamiento RT, abstención del mismo<sup>70</sup>.
2. Una técnica quirúrgica cuidadosa que incluya ETM reduce de forma significativa el riesgo de recidiva local, y de momento parece que la adición de RT en los estadios II-III sigue aportando beneficio<sup>71</sup>.
3. Siempre que sea posible se debe realizar un tratamiento preoperatorio o neoadyuvante, debido a las ventajas funcionales (incremento de la conservación de esfínteres), biológicas (mayor eficacia biológica de la RT, que se traduce en un aumento del control local) y de toxicidad (irradiación de menor volumen de intestino delgado con un menor riesgo de enteritis residual) que presenta, respecto al tratamiento postoperatorio<sup>72</sup>. Esto es especialmente importante en los tumores de tercio medio o inferior no subsidiarios de cirugía conservadora de inicio.

### 6.2.2. Radioterapia preoperatoria en el cáncer de recto

#### a) Criterios de inclusión

1. Adenocarcinoma diagnosticado mediante biopsia, resecable.
2. Tumores T3- T4 y/o N+ sin metástasis a distancia.
3. Adecuado estado general: PS: 0-2 (ECOG).
4. Buena función esfinteriana.
5. Adecuada función hematológica, hepática y renal.
6. Consentimiento informado para cirugía, quimioterapia y radioterapia.

#### b) Criterios de Exclusión

1. Antecedentes de radioterapia pélvica.
2. Mal estado general PS: 3-4.
3. Enfermedad concomitante grave.

#### c) Criterios de exclusión relativos

1. Múltiples cirugías abdominales.
2. Deterioro de la función intestinal (Síndrome adherencial, enfermedad inflamatoria intestinal,...).

#### d) Evaluación diagnóstica

1. Tacto rectal (antes y después de la quimiorradioterapia).
2. Colonoscopia (al inicio y después de radioterapia).

3. CT abdominopélvico (antes y después de quimiorradioterapia).
4. Ecografía endorrectal.
5. Marcadores tumorales (Antes y después de tratamiento neoadyuvante).
6. RMN pélvica en tumores donde no se pueda realizar una ecoendoscopia rectal.

### 6.2.3. Consideraciones técnicas del tratamiento radioterápico

Se realizará RT tridimensional conformada. Para ello la planificación del tratamiento RT se realizará con apoyo del TAC, administrándose contraste yodado oral e intravenoso.

Se definen los siguientes volúmenes blancos de planificación de tratamiento (PTV) <sup>73</sup>:

#### a) PTV<sub>1</sub>

Corresponde a un volumen Pélvico que incluye el tejido blando mesorrectal, la anastomosis en el caso de la RT postoperatoria, la pared pélvica, en especial el espacio presacro hasta el promontorio sacro, y las cadenas ganglionares de drenaje (Ganglios linfáticos perirrectales incluidos en el tejido mesorrectal, presacros, obturadores y los pertenecientes a las cadenas ilíacas internas). Es recomendable la

utilización de 4 campos (1 anteroposterior, 1 posteroanterior y 2 laterales) conformados, utilizando una técnica isocéntrica, aunque también se puede utilizar 3 (uno posterior y dos laterales).

#### b) **PTV<sub>2</sub>**

El 2º PTV corresponde a la sobreimpresión del volumen tumoral o del lecho tumoral en la RT postoperatoria (convenientemente delimitado mediante clips quirúrgicos durante la cirugía, y/o las pruebas de imagen preoperatorias que aporte el paciente, generalmente TAC) y del área ganglionar estrechamente adyacente (generalmente un campo de 8x8 cm). Se utilizan 2 campos laterales según técnica isocéntrica, y se administra a dicho volumen una dosis de 540 cGY (Dosis total a dicho volumen de 50,4 Gy). Fraccionamiento de 3x180 cGY, si no existe enfermedad residual, en los casos en que la haya se puede incrementar la dosis total a 54 – 60 Gy, siempre y cuando se pueda excluir el intestino delgado.

**ENERGÍA:** Se recomienda la utilización de fotones de alta energía según dosimetría.

### **6.2.4. Órganos Críticos**

**Intestino Delgado:** Es el principal órgano crítico. El volumen incluido en el campo de irradiación y la dosis administrada son los principales factores determinantes del riesgo de toxicidad crónica. La administración de contraste yodado oral durante la simulación, permite realizar una dosimetría donde se excluya en lo posible la mayor cantidad del mismo.

### **6.2.5. Integración con el tratamiento quimioterápico**

Se debe realizar de forma simultánea o concurrente con el tratamiento quimioterápico, siendo aconsejable la utilización de agentes radiosensibilizantes.

### **6.2.6. Toxicidad**

#### a) **Toxicidad aguda**

Son comunes durante el tratamiento, generalmente son transitorias y se resuelven en unas cuantas semanas (de 1 a 3 semanas) tras finalizar la irradiación, mientras tanto sólo requieren un tratamiento sintomático y en algunos casos una suspensión temporal del tratamiento radioterápico (generalmente 1 semana). En los tratamientos combinados con quimioterapia su incidencia se aumenta

de forma significativa. Se describen:

1. Alteraciones intestinales: diarrea, dolor abdominal, tenesmo rectal, proctitis.
2. Alteraciones urinarias: disuria, polaquiuria, tenesmo, hematuria ocasional. Alteraciones cutáneas: dermatitis en el campo de tratamiento, con eritema de diferente intensidad.
3. Alteraciones hematológicas: leucopenias, trombopenias.

#### b) Toxicidad crónica

Son menos frecuentes que las complicaciones agudas, pero sustancialmente más serias. Suelen comenzar entre la 6-18 semana tras completar la irradiación, quedando plenamente establecidas a partir de los 90 días. Su mecanismo de actuación es a través del daño producido a nivel del tejido vascular y de soporte estromal de los tejidos. En la irradiación pélvica el órgano crítico más radiosensible es el intestino delgado. El volumen de este órgano incluido en el campo de tratamiento es un factor decisivo en la producción del daño radioinducido. No obstante, con las técnicas de optimización de tratamiento su incidencia es  $< 5\%$ . La existencia de cirugías previas con desarrollo de síndrome adherencial sintomático elevan el riesgo de forma significativa (10-12%). Clínicamente

se manifiesta en forma de enteritis, adhesiones y obstrucciones que en algunos casos llegan a requerir cirugía.

Otras complicaciones crónicas son el retraso en la epitelización de la herida perineal, afectación vesical con atrofia y sangrado, afectación de la vasculatura que soporta los tejidos estromales, proctitis y esterilidad (debido a la irradiación pélvica en las mujeres y a la irradiación escrotal en los hombres).

#### 6.2.7. Autorización de tratamiento

Es necesario el consentimiento informado del paciente para la realización de cualquier tratamiento radioterápico.

#### 6.3. Cáncer de recto localmente avanzado

En estos casos es preferible comenzar con la realización de un tratamiento radioterápico (preoperatorio), debido a que la cirugía no siempre técnicamente es posible de realizar, y cuando se lleva a cabo deja con frecuencia enfermedad residual en la pelvis y origina una importante morbilidad.

Los objetivos de la irradiación serían por una parte hacer estos tumores resecables (esto se consigue

en el 48-64% de los casos), y disminuir la incidencia de fallos locales.

El tratamiento óptimo requiere dosis elevadas (de al menos 45 Gy), debiéndose esperar entre 4-6 semanas entre la finalización de la radioterapia y la cirugía, para conseguir una respuesta tumoral máxima. (El resto de las consideraciones técnicas son similares a las descritas en el capítulo de la RT preoperatoria).

De esta manera se consiguen resecciones quirúrgicas completas con márgenes negativos en casi el 64% de los casos, aunque a pesar de esto la incidencia de fallos locales y la supervivencia a los 5 años es del 25-55% (dependiendo del grado de fijación tumoral) y del 20% respectivamente.

Con la adición de quimioterapia sistémica se mejoran los índices de resecabilidad y de control local.

#### **6.4. Tratamiento paliativo**

El tratamiento radioterápico con intención paliativa está indicado en los siguientes casos:

1. Enfermedad locorregional masiva o pelvis congelada.
2. Enfermedad metastásica con recidiva pélvica sintomática (dolor no controlado con analgesia habitual, sangrado o obstrucción).

Es muy útil para mejorar los síntomas derivados la enfermedad pélvica. Se puede utilizar sólo o asociado a un tratamiento quimioterápico. En general el tratamiento se administra a un volumen blanco pélvico, que a veces se amplía a región perineal si el paciente es portador de una resección abdomino-perineal. Se utilizan fotones de alta energía. La dosis suele oscilar entre 40-50 Gy, variando el fraccionamiento de uno clásico (5x180 cGy) cuando se asocia a un tratamiento quimioterápico y el paciente presenta un buen estado general, a un fraccionamiento acelerado (10x300 cGy) cuando se utiliza de forma exclusiva y/o el paciente presenta mal estado general.

## 7. Seguimiento

El objetivo del seguimiento es diagnosticar la recidiva del CCR en un estadio potencialmente curable y detectar otros cánceres primarios. El estudio Cochrane sobre el seguimiento para pacientes tratados por CCR no metastásico llega a la conclusión de que hay un beneficio global en la supervivencia al intensificar el seguimiento de pacientes después de la cirugía curativa<sup>74</sup>.

Los programas de seguimiento del CCR deben basarse en los patrones anatómicos y temporales de recidiva del tumor. La fase más importante del seguimiento son los primeros 2 - 3 años después de la extirpación del tumor primario, ya que durante ese tiempo se manifestará la mayoría de las recidivas<sup>75</sup>. El hígado es la localización más frecuente de las metástasis del cáncer de colon. Un 5% de estos pacientes tendrán metástasis hepáticas distribuidas den-

tro del hígado de una forma que las hace susceptibles de extirpación quirúrgica.

No existe una pauta totalmente bien establecida, pero puede plantearse una serie de pruebas diagnósticas buscando el equilibrio entre rendimiento, coste y aceptación por parte del paciente. Se debe de realizar una **historia detallada**, haciendo hincapié sobre cambios en el ritmo intestinal o presencia de sangre en heces y en la presencia de cambios en el ritmo y dolor en región perineal, sensación de pesadez en el periné en las AAP.

La **colonoscopia** es el mejor método para el diagnóstico de la **recidiva local o el cáncer metacrónico** (nuevo tumor colónico aparecido en una localización distinta de donde estaba la neoplasia inicial). Todos los pacientes deben de tener una colonoscopia completa pre ó perioperatoria (a los 6-12 meses de la intervención quirúrgica) libre de pólipos. En el cáncer de colon, se recomienda colonoscopia cada 3-5 años para la detección de nuevos cánceres ó pólipos. En el carcinoma de recto, si no recibido radiación pélvica, se sugiere rectosigmoidoscopia a intervalos periódicos.

La **ecografía** o la **TC abdominal** son las exploraciones de elección para la detección de **metástasis hepáticas**. La TC permite explorar la zona pélvica en vistas a posibles recurrencias en esta localización cuando se trate de cáncer de recto.

La **determinación sérica del CEA** es tal vez el método más eficaz y con una mejor relación costo-beneficio para su utilización habitual como método de **detección precoz de recidivas**. Antes de la cirugía, los niveles séricos de CEA tienen valor pronóstico, al relacionarse con la masa tumoral. Postoperatoriamente, la persistencia de niveles elevados de CEA a las 3-4 semanas de la intervención y su paulatino incremento hacen sospechar la existencia de algún resto tumoral, local o a distancia. El 85% de los pacientes que han desarrollado metástasis presentan incrementos de CEA; la cuantificación periódica de este marcador tumoral es de utilidad en el control evolutivo. Ante la elevación del CEA, se deben de realizar 2-3 determinaciones seguidas, con un mes de diferencia cada una, a fin de poder valorar la tendencia alcista del mismo, y que no sea una elevación esporádica debida a cualquier cuadro intercurrente.

Ante la elevación persistente de los niveles de CEA sin que las pruebas diagnósticas hayan localizado el tumor, se debe de realizar un PET.

Un seguimiento individualizado para cada paciente, basado en unos factores de riesgo perfectamente estratificados, puede minimizar el seguimiento para pacientes con bajo riesgo, para concentrarlo en pacientes con alto riesgo de recidiva.



## 8. Bibliografía

- <sup>1</sup> Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. IARC CancerBase No. 5. Lyon, France, IARC Press, 2001.
- <sup>2</sup> Douglas KR, Jonson DA, Lierman DA, et al. Colorectal Cancer Prevention 2000: Screening Recommendations of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 95: 868-877; 2000.
- <sup>3</sup> Arnold J, Markowitz, Winawer SD. Screening and Surveillance for Colorectal Cancer. *Semin Oncol* 26: 485-498; 1999.
- <sup>4</sup> Vasen HFA, Watson P, Mecklin JP, et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer proposed by the international Collaborative Group on HNPCC. *Gastroenterology* 116: 1453-1456; 1999.

- 5 Rodríguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 89: 1758-1762; 1997.
- 6 Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, et al. A National Cancer Institute Workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 58: 5248-5257; 1998.
- 7 Glick SN, Ralls PW, Balfe DM, et al. Screening for colorectal cancer. *American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. Radiology* 215 Suppl: 231-237; 2000.
- 8 Fenlon HM, Nunes DP, Schroy PC 3rd, et al. A comparison of virtual and conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *N Engl J Med* 341: 1496-1503; 1999.
- 9 Ferrucci, JT. Colon Cancer Screening with Virtual Colonoscopy: Promise, Polyps, Politics. *AJR Am J Roentgenol* 177: 975-988; 2001.
- 10 Kim NK, Kim MJ, Park JK, et al. Preoperative staging of rectal cancer with MRI: accuracy and clinical usefulness. *Ann Surg Oncol* 7: 732-737; 2000.
- 11 Caseiro-Alves F, Gonçalo M, and Cruz L. Water enema computed tomography (WE-CT) in the local staging of low colorectal neoplasms: comparison with transrectal ultrasound. *Abdom Imag* 23: 370-374; 1998.
- 12 International Union Against Cancer. *TNM atlas: illustrated guide to the TNM/pTNM classification of malignant tumours*. En: Hermanek P, Hutter RVP, Sobin LH, Wagner G, Wittekind Ch editores. 4ª ed. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag 100-106; 1997.
- 13 International Union Against Cancer. *TNM classification of malignant tumours*. En: Sobin LH, Wittekind Ch, editores. 6ª ed. New York: Wiley-Liss 1-15, 66-69; 2002.
- 14 Astler VB, Collier FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Annals of Surgery* 139: 846-851; 1954.
- 15 Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal carcinomas. *College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Path Lab Med* 124: 979-994; 2000.
- 16 Cawkwell L, Gray S, Murgatroyd H, et al. Choice of management strategy for colorectal cancer based on a diagnostic immunohistochemical test for defective mismatch repair. *Gut* 45: 409-415; 1999.
- 17 Marcus VA, Madlensky L, Gryfe R, et al. Immunohistochemistry for hMLH1 and hMSH2: a practical test for DNA mismatch repair-deficient tumors. *Am J Surg Pathol* 23: 1248-1255; 1999.

- 18 Heald RJ, Ryall RHD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1: 1479-1482; 1986.
- 19 Bleday R, Breen E, Jessup M, et al. Prospective evaluation of local excision for small rectal cancers. *Dis Colon Rectum* 40(4): 388-392; 1997.
- 20 Mellgren A, Sirivongs P, Rothenberger DA, et al. Is local excision adequate therapy for early rectal cancer? *Dis Colon Rectum*. 43 (8): 1064-1071; 2000.
- 21 Willett G., Compton CC., Shellito PC, et al. Selection factors for local excision or abdominoperineal resection of early stage rectal cancer. *Cancer* 73(11): 2716-2720, 1994.
- 22 Franklin ME, Rosenthal D, Abrego-Medina D, et al. Prospective comparison of open vs laparoscopic colon surgery for carcinoma. Five-year results. *Dis Colon Rectum* 39 (10 Suppl): S35-S46; 1996.
- 23 Fong Y, Fortner J, Sun R, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 230: 309-321, 1999.
- 24 Geoghegan JG, Scheele J. Treatment of colorectal metastases. *Br J Surg* 86: 158-169, 1999.
- 25 NIH Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA*. 264: 1444-1449; 1990.
- 26 Chau I, Cunningham D. Adjuvant Chemotherapy in colon cancer: State of the Art. Educational Book. *Am Soc Clin Oncology* 228- 239; 2002.
- 27 Wolmark N, et al. A phase III trial comparing oral UFT to FULV in stage II and III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-06. *Proc Am Soc Clin Oncol* 248: [abstr 3508]; 2004.
- 28 Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 352: 2696-2704; 2005.
- 29 Meta-Analysis Group of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum and the Meta-Analysis Group in Cancer. Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year results from three randomized trials. *J Clin Oncol* 22: 484-492: 2004.
- 30 André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Eng J Med* 350: 2343-2351; 2004.
- 31 Wolmark N, Wieand S, Kueber JP, et al. A phase III trial comparing 5FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-07. *Proc Am Soc Clin Oncol* 246 (LBA 3500); 2005.
- 32 Díaz-Rubio E, Abad A, Anton A, et al. A panel discussion of controversies and challenges in the adjuvant treatment of colon cancer. *Clin Transl Oncol* 7(1): 3-11; 2005.

- <sup>33</sup> Van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D, et al. Randomized phase III trial comparing infused irinotecan/ 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients (PETACC 3). *Proc Am Soc Clin Oncol* 3 (abstr LBA8); 2005.
- <sup>34</sup> Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, et al. A phase III randomized trial of LV5FU2 +CPT-11 vs LV5FU2 alone in adjuvant high risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Proc Am Soc Clin Oncol* 246 (abstr 3502); 2005.
- <sup>35</sup> Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (Intergroup trial CALGB C89803). *Proc Am Soc Clin Oncol* 246 (abstr 3500); 2004.
- <sup>36</sup> Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 351: 1731-1740; 2004.
- <sup>37</sup> Bismuth H, Adam R, Levi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 224: 509-522; 1996.
- <sup>38</sup> Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, et al. Long-term survival of patients with irresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 10: 663-669; 1999.
- <sup>39</sup> Taberero J, Van Cutsem E, Sastre J et al. An international phase II of cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal (CRC) expressing Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). Preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: 248 (abstr# 3512), 2004.
- <sup>40</sup> Díaz-Rubio E, Taberero J, van Cutsem E et al. Cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first line treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer: An international phase II study. *J Clin Oncol* 23 (16S): 254 (abstr # 3535), 2005.
- <sup>41</sup> Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, et Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg*. 1995; 19: 59-71.
- <sup>42</sup> Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project: Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992; 10: 896-903.
- <sup>43</sup> Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of 5-fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 301-308.

- <sup>44</sup> Schüller J, Cassidy J, Dumont E et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45: 291-297.
- <sup>45</sup> Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J et al. Oral capecitabine compared with intravenous Fluorouracil plus Leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 19: 4097-4106; 2001.
- <sup>46</sup> Hoff PM, Ansari R, Batist G et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous Fluorouracil and Leucovorin as first line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 19: 2282-2292; 2001.
- <sup>47</sup> Twelves C. Capecitabine as first-line treatment in colorectal cancer: pooled data from two large phase III trials. *Eur J Cancer* 38: 15-20; 2002.
- <sup>48</sup> De Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18: 2938-2947; 2000.
- <sup>49</sup> Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chromomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18: 136-147; 2000.
- <sup>50</sup> Tabernero J, Butts CA, Cassidy J, et al. Capecitabine and oxaliplatin in combination (Xelox) as first line therapy for patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCRC): results of an international multicenter phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 133a (abstr 531); 2002.
- <sup>51</sup> Sastre J, Massuti B, Tabernero JM et al. Preliminary results of a randomized phase III trial of the TTD Group comparing capecitabine and oxaliplatin (CapeOx) vs oxaliplatin and 5-fluorouracil in continuous infusion (5-FU CI) as first-line treatment in advanced or metastatic colorectal cancer (CRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 252 (abstr# 3524), 2005.
- <sup>52</sup> Ducreux M, Adenis A, Bennouna J et al. Phase III, randomized, open-label study of capecitabine (X) plus oxaliplatin (XELOX) vs infusional 5-FU/LV plus oxaliplatin (FOLFOX-6) first-line treatment in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCRC): Findings from an interim safety analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 270 (abstr# 3596), 2005.
- <sup>53</sup> Martoni A, Pinto C, Di Fabio F et al. Phase II randomized trial on protected 5-fluorouracil infusion plus oxaliplatin (FOX) versus capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) as first-line treatment in advanced colorectal cancer (ACRC): Preliminary results of the Italian FOCA Study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 275 (abstr# 3617), 2005.
- <sup>54</sup> Rougier P, Van Cutsem E, Bajjeta E et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer: 352: 1407-1412, 1998.

- <sup>55</sup> Cunningham D, Pyrhonen S, James RD et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352: 1413-1418, 1998.
- <sup>56</sup> Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicentre randomised trial. *Lancet* 355: 1041-1047, 2000.
- <sup>57</sup> Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 343: 905-914, 2000.
- <sup>58</sup> Mayer A, Takimoto M, Fritz E et al. The prognostic significance of proliferating cell nuclear antigen, epidermal growth factor receptor, and mdr gene expression in colorectal cancer. *Cancer* 71: 2454-60, 1993.
- <sup>59</sup> Tabernero J, Van Cutsem E, Sastre J et al. An international phase II of cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal (CRC) expressing Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR). Preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: 248 (abstr# 3512), 2004.
- <sup>60</sup> Díaz-Rubio E, Tabernero J, van Cutsem E et al. Cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first line treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer: An international phase II study. *J Clin Oncol* 23 (16S): 254 (abstr # 3535), 2005.
- <sup>61</sup> Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 351: 337-345, 2004.
- <sup>62</sup> Saltz K, Rubin MS, Hochster HS et al. Cetuximab (IMC-225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11 refractory colorectal cancer that expresses epidermal growth factor receptor. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 3a (abstr# 7), 2001.
- <sup>63</sup> Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 22: 1201-1208, 2004.
- <sup>64</sup> Takahashi Y, Kitadai Y, Bucana CD et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, correlates with vascularity, metastasis, and proliferation of human colon cancer. *Cancer Res* 55: 3964-3968, 1995.
- <sup>65</sup> Choi HJ, Hyun MS, Jung GJ et al. Tumor angiogenesis as a prognostic predictor in colorectal carcinoma with special reference to mode of metastasis and recurrence. *Oncology* 55: 575-581, 1998.
- <sup>66</sup> Kabbinabar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluo-

- rouracil (5FU)/leucovorin (LV) with 5FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 21: 60-65; 2003.
- <sup>67</sup> Willet C, Tepper JE, Cohen AM, Orlow E, Welch C, Donaldson G. Local failure following curative resection of colonic of adenocarcinoma. *Int j Radiat Oncol Biol Phys* 10: 645; 1984.
- <sup>68</sup> Willet CG, Kaufman DS, Efid J, Shellito PC. Postoperative radiation therapy for high risk colon carcinoma. *J Clin Oncol* 11: 1112; 1993.
- <sup>69</sup> National Institute of Health Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *Jama* 234: 1444-1450; 1990.
- <sup>70</sup> Willet CG, Badizadegan K, Ancukieewwicz M, Shellito P. Prognostic factors in stage T3 N0 rectal cancer. Do all patients require postoperative pelvic irradiation and chemotherapy? *Dis Colon Rectum* 42: 167-173; 1999.
- <sup>71</sup> Kapiteeijn E, Maarijnem C, Nagtegaal I, Putter H, Steup W, Wiggers T, Ritten H, Pahlman L, Glimelius B, Krieken H, Leer L, Van de velde C, For the Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for the resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 345: 638-646; 2001.
- <sup>72</sup> Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Eng J Med* 351: 1731-1740; 2004.
- <sup>73</sup> Pérez Escutia MA, Ruiz Pérez de Villar MJ, Corona Sánchez JA et al. Volúmenes Blanco en Radioterapia Conformada. Visto Bueno Equipo Creativo. En Samper Ots P 87-106; 2006.
- <sup>74</sup> Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Estrategias de seguimiento para pacientes tratados por cáncer colorectal no metastásico. [translated Cochrane Review]. In *The Cochrane library*. Oxford: Update Software.
- <sup>75</sup> Bohm B, Schwenk W, Hucke HP, Stock W. Does methodic long-term follow-up affect survival after curative resection of colorectal carcinoma? *Dis colon Rectum* 36:280-286; 1993.





