

CANCER COLO-RECTAL:

RESULTADOS DEL ABORDAJE INTERDISCIPLINARIO DE LA

PLATAFORMA DE ONCOLOGIA

(USP-HOSPITAL SAN JAIME DE TORREVIEJA)

J. Rebollo, B. Valenzuela, P Bretcha, I Azinovic, J Farre, A Crespo, M Sureda, R González-Manzano, F García-Cases, FJ Fernández Morejón, CA DussanR Cañón, B Vázquez, EM Martínez-Navarro, FJ Pena, C Redal, M Duarte, N Javaloyes y A Brugarolas.

Plataforma de Oncología, USP-Hospital San Jaime,
Torrevieja, Alicante, España.

JUSTIFICACION

El cáncer de Colon y Recto (CCR) es un tumor frecuente del adulto, ocupando el segundo lugar de incidencia en mujeres, detrás del cáncer de mama y el tercer lugar en el hombre detrás del cáncer de pulmón y de próstata.

En el CCR se han confirmado resultados de investigación en carcinogénesis, diagnóstico precoz, riesgo familiar hereditario, quimio-prevención, tratamiento quirúrgico con técnicas de cirugía mínimamente invasiva y reconstrucción funcional del tránsito digestivo, quimio-radioterapia complementaria, desarrollo de agentes citotóxicos y moduladores biológicos dirigidos hacia dianas genéticas de interés terapéutico, y abordajes especializados sobre metástasis hepáticas, peritoneales y pulmonares. Todas las líneas de investigación que se han ido abriendo a lo largo de los últimos 20 años están produciendo avances puntuales para cada tecnología. Los avances conducen a mejorar los resultados y en muchos casos su aplicación requiere modificar los algoritmos de toma de decisiones incorporando equipos interdisciplinarios formados por oncólogos, cirujanos y radioterapeutas, así como especialistas en las nuevas disciplinas (biología molecular, farmacología, consejo genético). La interdisciplinariedad es necesaria para integrar las técnicas y mejorar los resultados.

Por otra parte, el CCR es un tumor donde el efecto de los avances de tratamiento se hace aparente en un periodo de tiempo de observación de 5 años. Este periodo demuestra la naturaleza agresiva del CCR y permite valorar en un plazo relativamente breve los resultados de las intervenciones clínicas. Efectivamente, aunque hay recaídas a partir de los 5 años éstas son infrecuentes, de forma que se asume la curación después de 8 años sin evidencia de enfermedad. Por este motivo el CCR es un modelo paradigmático de la oncología actual. (1)

La Plataforma de Oncología inició su proyecto interdisciplinario centrado en el paciente en USP-Hospital San Jaime hace 10 años, con la finalidad de ofrecer una asistencia especializada integrada por todas las modalidades diagnóstico-terapéuticas, aportando los avances de la investigación y la tecnología en un diseño organizativo original (2).

La aportación sanitaria de la Plataforma de Oncología se ha hecho visible desde la perspectiva científica y asistencial porque facilita el desarrollo rápido de programas de difícil implementación. Sin embargo el objetivo del abordaje interdisciplinario no es solamente desarrollar programas complejos, sino que éstos se traduzcan en resultados terapéuticos: El reconocimiento de la Plataforma de Oncología debe basarse en la demostración de eficacia medida por índices de curación y supervivencia.

En este sentido se ha elegido el estudio de los resultados obtenidos en el CCR para valorar la posible aportación de la Plataforma de Oncología. Han transcurrido diez años de la creación de la Plataforma de Oncología y con un seguimiento medio superior a los cinco años ha llegado el momento de comprobar el desarrollo, rectificar las desviaciones y valorar los resultados.

Por otra parte, la evaluación de un programa asistencial centrado en el enfermo ha de incluir forzosamente todos los pacientes de la serie, sin exclusiones. Hacer un análisis de todos los casos, sin exclusiones, es un planteamiento novedoso porque la serie global no seleccionada contiene solamente los sesgos inherentes a la población, y deja de lado los criterios de selección basados en los factores que afectan el pronóstico. Este método

hace que la muestra refleje mejor la realidad cotidiana y por lo tanto sea mas válida para su aplicación a cualquier enfermo, pero la fiabilidad de los resultados es menor cuando la base de datos es limitada, debido a que probablemente no contiene todos los posibles sesgos. La seguridad de los resultados depende de que esté representada toda la población y no se puede contemplar desde la perspectiva del estudio que aquí presentamos. Aunque la valoración de una serie limitada no puede llevar a conclusiones definitivas, puede ayudar en la aplicación de las nuevas aportaciones y confirmar los resultados preliminares, cumpliendo el objetivo de generar hipótesis y validar áreas de interés terapéutico.

INTRODUCCION: SITUACION ACTUAL DEL TRATAMIENTO DEL CANCER COLO-RECTAL

Las manifestaciones clínicas del CCR por lo general se asocian a tumores avanzados (dolor abdominal, melena o hematoquecia, diarrea, pérdida de peso, anemia, debilidad) y aparecen con frecuencia variable entre el 10 y 40 % de los pacientes. El 20% de los pacientes debutan con cáncer metastático y es excepcional la aparición simultánea de múltiples tumores primarios. El objetivo clínico por lo tanto, se dirige al diagnóstico precoz de la enfermedad en el enfermo asintomático.

El uso reciente de técnicas de diagnóstico precoz, mediante colonoscopia o estudio de sangre en heces, aunque no están generalizados en campañas dirigidas a la población, ha producido un aumento de diagnóstico en el cáncer precoz y en el pólipo premaligno (3).

La distribución de CCR sugiere diferentes perfiles biológicos en los mecanismos de carcinogénesis porque afecta desde los pacientes jóvenes, antes de los 40 años, hasta enfermos en edades avanzadas, después de los 80 años. En el mundo occidental el 40% de CCR se presenta en mayores de 75 años. En esta población es frecuente la presencia de enfermedades crónicas concomitantes e incluso segundas neoplasias (con un tumor primario de otro órgano además de CCR).

El diagnóstico se realiza habitualmente mediante colonoscopia y biopsia. El criterio pronóstico más importante es la extensión local y a distancia de la enfermedad, porque proporciona el marco de referencia para valorar el pronóstico y el tratamiento (4). La biopsia debe estudiarse con técnicas de inmunohistoquímica para determinar el diagnóstico diferencial con otros tumores que pueden simular un CCR, como son los carcinomas de útero, trompas u ovarios y otros de origen digestivo que infiltran el colon secundariamente.

El sistema de estadificación TNM de la enfermedad es el TNM ha sido revisado recientemente en el año 2010 con una base de datos de la SEER sobre 109.953 pacientes con CCR (5, 6, 7).

TNM staging for colorectal cancer

Primary tumor (T)					
TX	Primary tumor cannot be assessed				
T0	No evidence of primary tumor				
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial or invasion of lamina propria*				
T1	Tumor invades submucosa				
T2	Tumor invades muscularis propria				
T3	Tumor invades through the muscularis propria into pericolorectal tissues				
T4a	Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum•				
T4b	Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures•Δ				
Regional lymph node (N)◊					
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed				
N0	No regional lymph node metastasis				
N1	Metastasis in 1-3 regional lymph nodes				
N1a	Metastasis in one regional lymph node				
N1b	Metastasis in 2-3 regional lymph nodes				
N1c	Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or nonperitonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastasis				
N2	Metastasis in four or more regional lymph nodes				
N2a	Metastasis in 4-6 regional lymph nodes				
N2b	Metastasis in seven or more regional lymph nodes				
Distant metastasis (M)					
M0	No distant metastasis				
M1	Distant metastasis				
M1a	Metastasis confined to one organ or site (eg, liver, lung, ovary, nonregional node)				
M1b	Metastases in more than one organ/site or the peritoneum				
Anatomic stage/prognostic groups§					
Stage	T	N	M	DukesY	MACY
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
IIIC	T1-T2	N2b	M0	C	C1
	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Any T	Any N	M1a	-	-
IVB	Any T	Any N	M1b	-	-

* Tis includes cancer cells confined within the glandular basement membrane (intraepithelial) or mucosal lamina propria (intramucosal) with no extension through the muscularis mucosae into the submucosa.

• Direct invasion in T4 includes invasion of other organs or other segments of the colorectum as a result of direct extension through the serosa, as confirmed on microscopic examination (for example, invasion of the sigmoid colon by a carcinoma of the cecum) or, for cancers in a retroperitoneal or subperitoneal location, direct invasion of other organs or structures by virtue of extension beyond the muscularis propria (ie, respectively, a tumor on the posterior wall of the descending colon invading the left kidney or lateral abdominal wall; or a mid or distal rectal cancer with invasion of prostate, seminal vesicles, cervix, or vagina).

Δ Tumor that is adherent to other organs or structures, grossly, is classified cT4b. However, if no tumor is present in the adhesion, microscopically, the classification should be pT1-4a depending on the anatomical depth of wall invasion. The V and L classifications should be used to identify the presence or absence of vascular or lymphatic invasion whereas the PN site-specific factor should be used for perineural invasion.

◊ A satellite peritumoral nodule in the pericolorectal adipose tissue of a primary carcinoma without histologic evidence of residual lymph node in the nodule may represent discontinuous spread, venous invasion with extravascular spread (V1/2), or a totally replaced lymph node (N1/2). Replaced nodes should be counted separately as positive nodes in the N category, whereas discontinuous spread or venous invasion should be classified and counted in the Site-Specific Factor category Tumor Deposits (TD).

§ cTNM is the clinical classification, pTNM is the pathologic classification. The y prefix is used for those cancers that are classified after neoadjuvant pretreatment (eg, ypTNM). Patients who have a complete pathologic response are ypT0N0cM0 that may be similar to Stage Group 0 or I. The r prefix is to be used for those cancers that have recurred after a disease-free interval (rTNM).

¶ Dukes B is a composite of better (T3 N0 M0) and worse (T4 N0 M0) prognostic groups, as is Dukes C (Any TN1 M0 and Any T N2 M0). MAC is the modified Astler-Collier classification.

Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer New York, Inc.

Esta clasificación describe el pronóstico y la supervivencia del CCR. La última actualización implica nuevas aportaciones entre las que destacan el tumor localmente avanzado T₄ distinguiendo entre la afectación peritoneal superficial y la invasión directa a otros órganos o estructuras abdominales, y la distinción en el estadio II (ganglios negativos y tumor localmente avanzado) entre tumor T₃ que solamente invade tejidos blandos adyacentes al colon o recto, y el tumor T_{4a} en el que hay invasión de la superficie visceral peritoneal.

También se ha introducido la subclasificación según el numero de ganglios regionales afectados: N_{1a} un solo ganglio metastático, N_{1b} 2-3 ganglios regionales, N_{2a} metástasis en 4-6 ganglios regionales y N_{2b} metástasis en 7 ó más ganglios regionales. Es importante determinar el número total de ganglios analizados, y se considera tumor alto riesgo cuando se han obtenido menos de 12 ganglios regionales, porque en estos casos el número total de ganglios afectados se basa en una muestra poco representativa. En la nueva subclasificación también se ha introducido el concepto de depósito satélite del peritoneo separado del tumor sin evidencia histológica de ganglio linfático residual como una subcategoría de enfermedad linfática designándose como estadio N_{1c}.

Consecuentemente el estadio III se ha modificado sustancialmente introduciendo tres subcategorías IIIA, IIIB y IIIC, que presentan distintas curvas de supervivencia.

También se ha clasificado el estadio IV según la presencia de metástasis en órgano único o en múltiples órganos.

La valoración de la extensión de la enfermedad se ha optimizado con nuevas actualizaciones tecnológicas como Tomografía Axial Computerizada, Resonancia Magnética pélvica, abdominal o hepática, el estudio funcional tumoral con FDG-PET-TAC, la Ecografía endoscópica, y otras técnicas especializadas. En el momento actual es menos frecuente que el paciente llegue a la operación sin conocer la extensión del tumor y que ésta se establezca como un hallazgo quirúrgico. De cualquier forma, los hallazgos durante la intervención modifican la estadificación con relativa frecuencia, especialmente en el diagnóstico de la extensión peritoneal de la enfermedad, que no es detectable con las técnicas de imagen anteriormente señaladas. Cada una de estas técnicas lleva consigo la migración de enfermos entre los diferentes estadios, pudiendo afectar los resultados y modificar la curva de supervivencia.

Suele distinguirse el cáncer de colon como una entidad distinta del cáncer de recto. La distinción se basa principalmente en características anatómicas, que condicionan diferentes abordajes terapéuticos dirigidos fundamentalmente hacia la reconstrucción del tránsito digestivo, pero también en características biológicas de la enfermedad, que afectan el pronóstico empeorando los resultados del cáncer de recto en relación al cáncer de colon.

Otros factores del pronóstico que actualmente generan expectativas de interés son entre otros: marcadores tumorales séricos, estudio de células tumorales circulantes, infiltración linfocitaria del tumor, estudios moleculares de respuesta terapéutica (K-ras, B-Raf, EGFR, del18q, expresión aumentada de Timidilato sintasa, inestabilidad de microsátélites (MSI) y farmacogenómica de los polimorfismos que pueden afectar el metabolismo de los fármacos utilizados en este tumor (8-14).

Los resultados finales del tratamiento del CCR son apreciados a los 5 años del diagnóstico, cuando las curvas de recaída y mortalidad se comienzan a estabilizar. Por este motivo se suele considerar que una serie es relativamente madura con un seguimiento medio de 5 años, pero hay que reconocer que la mortalidad atribuible al CCR es todavía del 30% después de los 5 años desde el diagnóstico. La mortalidad precoz, asociada al diagnóstico y tratamiento inicial es de un 5% a 60 días.

Los resultados se valoran en términos de supervivencia libre de recaída o progresión tumoral, y mediante la supervivencia global. Estos valores son aplicables al tratamiento de intención curativa, incluyendo cirugía, radioterapia y quimioterapia complementaria.

Por otra parte en el tratamiento del CCR metastático es difícil apreciar la aportación de cada uno de los componentes cuando el programa es interdisciplinario. La evaluación de los programas paliativos de quimioterapia está basada en la reducción de tamaño tumoral con criterios objetivos de medición RECIST, la duración de la respuesta, la estabilización o beneficio medida por el intervalo hasta la progresión y tiempo de supervivencia desde el inicio de la quimioterapia (15). Debe anotarse que la duración de la respuesta libre de progresión al interrumpir la quimioterapia es generalmente de 4-5 meses (16).

Estos criterios no permiten evaluar los resultados cuando la quimioterapia es seguida por otras maniobras de consolidación (cirugía o radioterapia) y debe definirse un período arbitrario mínimo de beneficio entre dos episodios de progresión tumoral después de un abordaje interdisciplinario. En estos casos se ha determinado el efecto del tratamiento conjunto al medir el intervalo desde el comienzo del tratamiento hasta la progresión tumoral, considerando beneficio si el intervalo es superior a 12 meses.

En estas series de CCR se han realizado estudios genéticos según las necesidades terapéuticas en función de los datos de la literatura médica. Por este motivo se ha incorporado la secuenciación de k-ras para la administración de anticuerpos monoclonales Cetuximab y Panitumumab (11), el estudio de los polimorfismos de UGT1A1* para la administración de la dosis tolerable de Irinotecan (17), y los estudios de riesgo y consejo genético familiar (13) y además estudios de farmacocinética de 5Fluorouracilo (18).

Tratamiento quirúrgico del tumor primario

La cirugía es el tratamiento curativo principal del CCR. La resección anatómica clásica se basa en la linfadenectomía radical y la resección tumoral con adecuados márgenes, practicándose las siguientes intervenciones: hemicolectomía derecha e izquierda, sigmoidectomía, resección anterior de recto y sigma, colectomía subtotal y resección abdominoperineal con colostomía permanente (operación de Miles). A estos procedimientos se han incorporado otras maniobras que optimizan los resultados.

El tratamiento quirúrgico del cáncer de colon requiere una evaluación preoperatoria que incluye la estadificación del tumor y los factores de riesgo familiar. Es habitual que además de la colonoscopia y la biopsia se utilicen técnicas de imagen incluyendo TAC toraco-abdominal, RMN pélvica o hepática si hay sospechas en el TAC, así como estudio de PET ante la presencia de adenopatías dudosas o afectación sistémica de la enfermedad. La ecografía endorrectal es útil para la estadificación de los tumores de recto con resultados equivalentes que la RMN en la definición de T, aunque algo peor en N (4). El abordaje interdisciplinario después de los estudios iniciales conduce a una evaluación particular en cada paciente para determinar el tipo de cirugía, la conveniencia de un tratamiento neoadyuvante con quimio-radioterapia, y otras alternativas como son la utilización de técnicas laparoscópicas, la necesidad de una colostomía de descarga temporal basada en la necesidad de quimioterapia o quimio-radioterapia post-operatoria que pueda afectar la impermeabilidad de la anastomosis, o la posible aplicación de radioterapia intraoperatoria cuando hay sospecha de tumor T4 o adenopatías regionales irresecables.

El estudio preoperatorio del cáncer de recto y sigma incluye la RMN y/o ecografía endoscópica para determinar la extensión local de la enfermedad y decidir si conviene efectuar tratamiento neo-adyuvante de quimio-radioterapia. La quimio-radioterapia preoperatoria beneficia la planificación del tratamiento y confiere la ventaja asociada de identificar los pacientes con una respuesta completa al tratamiento que gozan de un mejor pronóstico. Dicho tratamiento puede completarse hasta alcanzar la dosis radical con la aplicación de radioterapia intraoperatoria en el lecho quirúrgico después de la extirpación del tumor (19). La intervención acreditada para el cáncer de recto es la resección total (incluida la resección mesorrectal en tumores de tercios medio e inferior), porque ha demostrado reducir la tasa de recidiva local por debajo del 10%. La

calidad de la resección total mesorrectal se debe reflejar en el informe anatomopatológico demostrando la integridad de la superficie del meso recto (20, 21).

El abordaje quirúrgico idóneo en tumores localmente avanzados, se define durante la intervención, porque 10% de CCR presentan invasión de estructuras contiguas al tumor y debe efectuarse la resección en bloque multivisceral incluyendo todos los órganos y estructuras anatómicas invadidas por el tumor. La extensión a las paredes pélvicas, incluyendo vasos sanguíneos, nervios, uréteres, próstata, o la misma pared pélvica, por lo general implican la necesidad de aplicación de radioterapia postoperatoria. Es importante marcar con clips metálicos las zonas identificadas de riesgo (22). Por otra parte la invasión del tumor hacia otras estructuras resecables (bazo, cúpula vesical, asas de intestino delgado, epiplón, estómago) requieren resecciones ampliadas. También es importante comprobar la afectación peritoneal que pueda necesitar en un segundo tiempo un tratamiento específico (HIPEC u operación de Sugarbaker).

La linfadenectomía regional debe ser meticulosa para poder extirpar un mínimo de 12 ganglios. En ausencia del número suficiente de ganglios se considera peor pronóstico y se favorece la quimioterapia complementaria independientemente del nivel de invasión tumoral. En el CCR no se ha preconizado el estudio de ganglio centinela, aunque es una técnica que tiene capacidad para detectar metástasis o micrometástasis ocultas y por lo tanto su estudio podría llegar a cuestionar el valor de la resección ganglionar considerada actualmente como óptima (23, 24).

Los márgenes de resección debe ser de 5 cm. Pueden efectuarse resecciones inferiores a 5 cm en tumores rectales muy bajos, cuando se ha aplicado radioterapia preoperatoria y existe respuesta tumoral, en aquellos pacientes que solicitan la conservación del esfínter (20).

Hay que comprobar durante la intervención quirúrgica si hay adenopatías paraaórticas o retroperitoneales, porque pueden ser tributarias de quimio-radioterapia con intención radical. La estadificación TNM no contempla las metástasis retroperitoneales más allá del mesenterio, mesocolon o meso-recto como enfermedad regional y por lo tanto las encuadra dentro de la enfermedad metastásica, pero las adenopatías paraaórticas o iliacas todavía pueden tratarse con técnicas locoregionales (disección ganglionar, radioterapia).

Hoy en día está acreditada la laparoscopia como una alternativa a la laparotomía para la realización de una colectomía con resultados similares (25, 26) cuando se realiza en Centros con experiencia. Por lo general se evita la laparoscopia en tumores localmente avanzados (T4) o cuando se anticipa la presencia de excesivas adherencias peritoneales (27, 28).

Los pacientes con dobles primarios, antecedentes familiares de cáncer de colon hereditario, se tratan habitualmente con colectomías subtotaes.

Dos casos particulares del abordaje quirúrgico inicial son el cáncer de colon obstructivo y el cáncer de colon perforado. Los tumores de colon descendente y recto-sigma obstructivos pueden beneficiarse de quimio-radioterapia preoperatoria. En ocasiones se hace necesaria la colocación de un stent autoexpandible, que permite efectuar un tratamiento neoadyuvante de quimio-radioterapia. Debe tenerse presente que un tumor que provoca obstrucción intestinal es siempre un tumor localmente avanzado y por lo tanto la colocación de un stent potencialmente puede conducir a perforación, migración

de la prótesis y dolor. Los tumores perforados son siempre tratados de urgencia como un abdomen agudo (29, 30).

La oclusión intestinal por cáncer colorectal es siempre una urgencia quirúrgica. El abordaje clásico ha sido la intervención de Hartman debido a tratarse de un colon no preparado, si bien actualmente se intenta el lavado mecánico del colon intraoperatorio con la subsiguiente anastomosis primaria sin aumentar el riesgo de la dehiscencia anastomótica de forma significativa. Otro abordaje quirúrgico puede ser la realización de una colostomía dejando el tumor in situ por ser localmente avanzado o por dificultad técnica, y proceder a un tratamiento adyuvante posterior para en un segundo tiempo intentar la resección radical.

En la última década y gracias a los avances tanto en el campo de la radiología intervencionista y de la endoscopia, ante la situación de oclusión por cáncer rectosigmoideo se ha promovido la colocación de un stent autoexpandible para salvar la situación urgente y poder así tratar al paciente de forma electiva con los consiguientes beneficios que ello supone. Desgraciadamente este abordaje no está disponible en todos los centros ni a todas las horas del día y además se han reportado complicaciones derivadas (migración, perforación...).

En ambos casos es frecuente realizar una colostomía de descarga, que puede ser reparada en un segundo tiempo quirúrgico después de la quimioterapia postoperatoria, indicación habitual incluso en ausencia de metástasis ganglionares por tratarse de tumores localmente avanzados. Es conveniente tener presente que el segundo acto quirúrgico con frecuencia se acompaña de una exploración de la cavidad peritoneal para detectar implantes o carcinomatosis, que pueden ser abordados en el mismo acto quirúrgico con técnicas de peritonectomía asociada a HIPEC.

La presencia de metástasis hepáticas, pulmonares o peritoneales no contraindica la extirpación del tumor de colorrecto, pero a veces modifica la cirugía que se realiza después de la quimioterapia o quimio-radioterapia inicial dependiendo de la respuesta antitumoral obtenida (31). El tratamiento quirúrgico de intención curativa del tumor primario está siempre justificado cuando se puede efectuar un tratamiento radical de las metástasis. El orden de aplicación de las diferentes modalidades viene determinado por las características del tumor y de las metástasis, además de la respuesta a la quimioterapia (32).

La cirugía de los pacientes con edad superior a los 70 años sigue los mismos criterios que en los más jóvenes. El paciente geriátrico es más frágil y por lo tanto requiere valorar con mayor cuidado la idoneidad de las técnicas que se van a emplear: los datos publicados demuestran que los resultados del tratamiento son equivalentes independientemente de la edad, aunque la supervivencia general a medio y largo plazo es más breve en edades avanzadas debido a la presencia de enfermedades intercurrentes. Se debe valorar cuidadosamente el tratamiento más apropiado para cada uno de los pacientes.

La cirugía de la recidiva en la anastomosis es infrecuente (inferior al 5%), y se trata con la resección local amplia de la zona tumoral, considerando que a efectos de pronóstico presenta riesgo alto de recaída sistémica, independientemente del grado de invasión, y por lo tanto puede requerir quimio-radioterapia complementaria.

Cirugía de las metástasis

El hígado es el lugar dominante de metástasis en el CCR, aunque aproximadamente dos de cada tres pacientes presentan además enfermedad metastática extrahepática. Las metástasis hepáticas se pueden tratar mediante la resección local u otras técnicas de ablación (inyección intratumoral de alcohol, formol o ácido acético, crioterapia, ablación térmica con radiofrecuencia, quimioterapia intrarterial, quimioembolización arterial hepática o radioterapia conformada) (33-37).

Para la selección de los enfermos tributarios de cirugía se han desarrollado diferentes algoritmos. Existe consenso en efectuar resección hepática cuando hay pocas metástasis, hasta un máximo de 3-5, y los datos de series seleccionadas demuestran supervivencias libres de recaída en más del 50% de los pacientes. En series no seleccionadas, los resultados de la cirugía son inferiores, con supervivencias a 5 años alrededor de 25%, que es todavía muy superior a la tasa de supervivencia que produce la quimioterapia paliativa, 10%, en presencia de metástasis hepáticas. Actualmente es rutinario efectuar un estudio de PET para valorar la extensión tumoral para seleccionar mejor a los enfermos.

Algunos factores que confieren mayor riesgo a los enfermos con metástasis hepáticas son los siguientes: afectación nodal amplia del tumor primario (N2), recaída con intervalo inferior a 1 año desde la intervención, CEA superior a 200 ng/ml al mes de la operación del tumor primario, tamaño tumoral de la metástasis mayor superior a 5 cm. y múltiples metástasis (32).

Por este motivo los criterios actuales para plantear la resección de las metástasis hepáticas incluyen: número total de metástasis inferior a 4 en los procedimientos de imagen preoperatorios, anticipando que la visión directa y la Ecografía intraoperatoria siempre detectan un 25% más del número de metástasis que los procedimientos preoperatorios; metástasis inferiores a 5 cm. de diámetro; posibilidad de efectuar una resección con un margen perilesional sano de 1 cm.; ausencia de enfermedad extrahepática no resecable, con la intención de resecar toda la enfermedad macroscópica conocida; y los criterios técnicos de integridad de la vena cava y de la confluencia de las venas suprahepáticas. Durante la intervención es conveniente explorar el hilio hepático y valorar la presencia de metástasis ganglionares regionales (33)

Los criterios sin embargo cambian gradualmente porque se incorporan nuevas actuaciones que modifican el pronóstico de la enfermedad y se citan a continuación algunos ejemplos: La quimioterapia neoadyuvante preoperatoria puede permitir la conversión quirúrgica de una enfermedad anteriormente irresecable (38, 39). La resección sin márgenes de seguridad o de tumores profundos intrahepáticos puede facilitarse con técnicas combinadas de radiofrecuencia (35, 40). La administración de quimioterapia intrarterial hepática, y la quimioterapia complementaria postoperatoria pueden proporcionar un aumento de la supervivencia libre de enfermedad después de la resección de las metástasis hepáticas (36).

Por este motivo actualmente se han definido mejor las contraindicaciones absolutas de la de la resección hepática: enfermedad irresecable extensa extrahepática por PET/TAC; afectación de arteria hepática o vía biliar intrahepática; afectación superior al 70% del parénquima hepático, metástasis en más de 6 segmentos o invasión de las 3 venas suprahepáticas; tejido hepático remanente funcional inadecuado. Las series actuales

indican supervivencia libre de recidiva a los 5 años alrededor del 30% y supervivencias globales a 5 años de 60% (41, 42).

En pacientes con metástasis al diagnóstico se plantean por este motivo nuevos retos incluyendo la cirugía del tumor primitivo y de las metástasis hepáticas en uno o dos tiempos, generalmente después de quimioterapia neoadyuvante.

Otra indicación quirúrgica bien consolidada es la resección de las metástasis pulmonares cuando este es el único órgano afecto. La incidencia de esta presentación es inferior a 10%, y los resultados de la resección quirúrgica demuestran larga supervivencia en más del 30% de los pacientes operados. Se suele aceptar la indicación quirúrgica cuando hay menos de tres metástasis, que pueden estar ubicadas bilateralmente. La presencia simultánea de enfermedad resecable en hígado y pulmones puede dar lugar a una planificación quirúrgica de todas las localizaciones, asociada a quimioterapia complementaria de intervalo (43).

Es una indicación relativamente más común la resección pélvica extensa en cáncer de recto con recidiva local, incluyendo ocasionalmente la exenteración pélvica completa, con extirpación de vejiga urinaria, próstata y recto en el varón, y de útero y anejos en la mujer, con reconstrucción vaginal y sendas ostomías de descarga (intestinal y nefrourinaria), o bien la exenteración parcial posterior o anterior, que puede permitir conservar la vejiga urinaria en determinados casos (44, 45). Este procedimiento generalmente se asocia a la irradiación pélvica pre o postoperatoria y ocasionalmente a la radioterapia intra-operatoria del lecho tumoral cuando la pared pélvica y los pediculos vasculares están afectados por tumor.

Finalmente una aportación reciente de la cirugía metastática del CCR es el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal. La cavidad abdominal aparece como un lugar precoz de recaída, en más del 25% de los casos. La supervivencia media de la carcinomatosis peritoneal es de 10 meses y se presenta como una complicación terminal de la enfermedad asociada a caquexia y obstrucción intestinal.

Recientemente la carcinomatosis peritoneal se considera tratable quirúrgicamente, efectuando en fases precoces peritonectomía y resección de los implantes tumorales seguida de quimioterapia intraperitoneal e hipertermia intraoperatoria (HIPEC) siguiendo la técnica preconizada por Sugarbaker (46). Las series descritas en la literatura indican supervivencia media después de la intervención entre 13-29 meses y supervivencia global a los 5 años de 15-20%. Los casos que han recibido una resección completa tienen mejores supervivencias a 5 años (20-50%) con supervivencia media entre 30 y 50 meses. Existe una importante morbi-mortalidad asociada al procedimiento y poner en marcha este procedimiento requiere un aprendizaje.

Quimioterapia complementaria

Aproximadamente el 40% de CCR en estadio III presenta una recaída en forma de metástasis a distancia. El cáncer de recto presenta una situación especial ya que el 50% de las recaídas ocurren en la pelvis. Estos datos señalan la necesidad de quimioterapia complementaria postoperatoria (4).

En estadio II la tasa de recaídas es inferior al 20% y por lo tanto no es tan evidente la necesidad de quimioterapia complementaria, aunque se han avanzado directrices para su

administración en tumores T₄, perforación tumoral, invasión neurolinfovascular, tumores de alto grado mucinoso o con células en anillo de sello, e incluso cuando la pieza de resección contiene menos de 12 ganglios.

La quimio-radioterapia complementaria ha demostrado mejorar la tasa de recaída pélvica en el cáncer de recto. La pauta más utilizada es la administración de 5 Fluorouracilo intravenoso en infusión prolongada durante la irradiación a dosis preoperatoria, aunque los resultados de los estudios más recientes (MOSAIC, NSABP C-07) sugieren que la combinación de Oxaliplatino y 5 Fluorouracilo asociados a la Radioterapia son mejores. La administración combinada de Irinotecan y 5 Fluorouracilo no mejora los resultados de 5 Fluorouracilo único (47-49).

Se prefiere la quimio-radioterapia preoperatoria en lugar de postoperatoria por varios motivos: los estudios de imagen preoperatorios generalmente infraestadifican la enfermedad en un 20% de casos, y el campo de irradiación es más ajustado cuando se visualiza el tumor. Por otra parte la aplicación de quimio-radioterapia preoperatoria obliga a administrar quimioterapia complementaria postoperatoria porque los resultados anatomopatológicos de la extensión de la enfermedad en la pieza de resección muestran efecto terapéutico y reducen la extensión real de la enfermedad local o regional (TN). Se planifica siempre quimio-radioterapia preoperatoria en tumores avanzados (T₃, T₄) con ganglios visibles por estudio de imagen (Ecoendoscopia, RMN, o TAC) en el mesorecto (50).

También se utiliza quimio-radioterapia preoperatoria en tumores distales de recto, por debajo de los 6 cm. desde el margen anal, cuando el enfermo desea la conservación del esfínter. En estos casos la intervención queda determinada por la respuesta al tratamiento neoadyuvante.

No se considera indicada la radioterapia en cáncer de colon pero la presencia de los siguientes factores: T₄, perforación absceso o fistula, margen de resección positivo para tumor, y extensión a retroperitoneo, constituyen indicaciones para su administración.

La quimioterapia complementaria se administra rutinariamente en pacientes con CCR en estadio III porque reduce el riesgo de recaída en un 30%, y eleva la supervivencia media libre de enfermedad desde 40% hasta 60% (1). Durante la década de los 90 se acreditó la utilización de 5 Fluorouracilo, el único agente activo disponible frente a CCR, asociado a Acido Folínico, en ciclos mensuales, por 6-8 meses después de la intervención. La administración de 5 Fluorouracilo en infusión prolongada era más eficaz que la administración en bolo intravenoso. Recientemente se han utilizado también análogos orales de fluoropirimidinas (UFT asociado a Acido Folínico o bien Capecitabina (51).

Actualmente una de las pautas más utilizadas es la combinación de Oxaliplatino, 5 Fluorouracilo y Acido Folínico. No han demostrado beneficio en estudios de quimioterapia complementaria la administración de Irinotecan asociado a 5 Fluorouracilo y Acido Folinico (52), la adición de Bevacizumab asociado a Oxaliplatino , 5 Fluorouracilo y Acido Folinico (53), o la adición de Cetuximab a la quimioterapia (54). La Tabla 1 muestra las pautas habituales de quimioterapia en CCR.

Tabla 1. Pautas habituales de quimioterapia en CCR

5FU Mayo: 5FU 425 mg/m² bolo + Acido Folinico (AF) 20 mg/m² d 1-5, q 4-5 sem.(55)

5FU Roswell Park: 5FU infusional: AF 400 mg/m² 2 h iv seguido de 5FU 400 mg/m² iv bolo seguido de 5FU 600 mg/m² qd x 5 d q 4 sem. (55)

5FU De Gramont: AF 200 mg/m² 2h iv seguido de 5FU 400 mg/m² bolo iv, seguido de 5FU 600 mg/m² en 21 h infusión iv x 2 d q 2 sem. (56)

5FU infusional modificado De Gramont: AF 400 mg/m² en 2 h iv d1 + 5FU 400 mg/m² iv bolo inmediatamente después de AF + 5FU 2400 mg/m² en infusión iv continua de 46 h. (56)

UFT: Concentración molar de Ftorafur + Uracilo (4:1), que inhibe competitivamente la degradación de 5FU resultando concentraciones más altas del medicamento. UFT 300 mg qd + Acido Folinico 75-150 mg qd d 1-28 q 35 d. (1)

Capecitabina: 1250 mg/m² bid x 14 d q 3 sem. (51)

FOLFOX-6: Oxaliplatino (LOHP) 85 mg/m² d 1 en 2 h iv, seguido de AF 400 mg/m² iv en 2 h, 5FU bolo iv directo 400 mg/m² seguido de 5FU 2400 mg/m² en infusión iv 46 h. (53)

FOLFOX-6 + BEVACIZUMAB: Bevacizumab 5 mg/kg en 90 min iv d 1 + LOHP 85 mg/m² d 1 en 2 h iv, seguido de AF 400 mg/m² iv en 2 h, 5FU bolo iv directo 400 mg/m² seguido de 5FU 2400 mg/m² en infusión iv 46 h. (53)

FOLFOX-7 modificado: LOHP 85 mg/m² d 1 + AF 200 mg/m² d 1 + 5FU 2400 mg/m² en 46 h infusión iv continua. (61)

FOLFOXIRI: Irinotecan 165 mg/m² d 1 + LOHP 85 mg/m² d 1 + AF 200 mg/m² 2h iv d 1 + 5FU 3200 mg/m² infusión iv 48 h. (59)

La quimioterapia en pacientes mayores de 70 años requiere una atención especial debido a las alteraciones funcionales orgánicas relacionadas con el envejecimiento (renal, cardíaca, hepática) y entidades clínicas concomitantes que puedan afectar la toxicidad y tolerancia a los medicamentos.

Quimioterapia del CCR metastático

Los agentes considerados activos en el CCR son: 5 Fluorouracilo, UFT, Capecitabina, Oxaliplatino, Irinotecan, Cetuximab, Bevacizumab y Raltitrexed.

5 Fluorouracilo ha sido utilizado en cáncer digestivo desde hace más de 50 años. Inicialmente se administraba como agente único y durante la década de los 80 se generalizó la combinación con Acido Folinico a dosis altas, intermedias o bajas, porque ejerce una marcada potenciación sobre el efecto terapéutico, aunque no se comprobó de forma definitiva si la dosis de Acido Folinico ejercía un efecto discriminante. Por otra parte, estudios anteriores a la década de los 90 demostraron que la infusión intravenosa continua entre las 48 y las 60 horas y la infusión prolongada de dosis bajas de 5 Fluorouracilo, son capaces de inducir respuestas después del fracaso de la administración en bolo intravenoso. Las pautas más utilizadas en bolo intravenoso han sido las de la Clínica Mayo, en secuencia semanal y la de Roswell Park Cancer Institute en series de 5 días que todavía mantienen vigencia en esquemas de quimioterapia complementaria (55).

Existe controversia con la administración de 5 Fluorouracilo cronomodulado (52), aunque los datos publicados en estudios aleatorizados indican mayor tasas de respuestas

y supervivencia. El principio sobre el cual se basa la administración horaria de 5 Fluorouracilo es la diferente actividad metabólica del organismo siguiendo el ritmo circadiano, con inducción enzimática y aumento de secreción hormonal en las primeras horas del día (57).

Se recomienda estudiar los polimorfismos del enzima UGT 1A1* antes de administrar Irinotecan, para seleccionar los pacientes que presentan un metabolismo deficitario de su metabolito tóxico SN38 y por lo tanto están expuestos a mayor toxicidad (17). Hay que señalar que las dosis habitualmente empleadas de Irinotecan son relativamente inferiores a las recomendadas en los estudios de Fase II, en parte para evitar la toxicidad severa, especialmente diarreas, razón por la cual no está generalizado el estudio de dichos polimorfismos.

La quimioterapia paliativa se ha basado en la administración de los agentes activos de forma simultánea o secuencial. Es preferible la administración de combinación de 2-3 agentes porque la administración secuencial da lugar a la pérdida de alguna oportunidad terapéutica. Tal como se ha demostrado en estudios aleatorizados (FOCUS, CAIRO) algunos pacientes no llegan a administrarse todos los fármacos activos durante la progresión tumoral (16, 58). Generalmente la primera línea más utilizada ha sido FOLFOX, seguido de FOLFIRI. Existen variantes con Capecitabina oral en sustitución de 5 Fluorouracilo: XELOX, XELIRI.

Hay escasa literatura de UFT y Raltitrexed porque no están disponibles en los EEUU, pero se pueden utilizar en Europa, donde están aprobados para el tratamiento de CCR.

Se pueden administrar combinaciones triples (FOLFOXIRI), que aumentan la tasa de respuestas por encima de la obtenida con combinaciones de dos fármacos, cuando el objetivo es la obtención de la máxima tasa de respuesta antitumoral o la conversión hacia la resecabilidad (59, 60).

Recientemente se ha administrado también en triple combinación la asociación de Bevacizumab. El protocolo de OPTIMOX (61) ha consistido en la administración inicial de Oxaliplatino, 5 Fluorouracilo y Acido Folínico, suprimiendo Oxaliplatino después de 4 ciclos, y continuando el tratamiento con 5Fluorouracilo, Acido Folínico y Bevacizumab de mantenimiento, para reintroducir de nuevo Oxaliplatino en la progresión de la enfermedad. Esta pauta permite evitar la neurotoxicidad acumulativa de Oxaliplatino y permite obtener una supervivencia media de 24 meses.

La administración de Bevacizumab en primera línea depende de la estrategia del tratamiento valorándose especialmente si el tumor primario no ha sido extirpado, si hay nefropatía hipertensiva, o se contempla una intervención quirúrgica después de la quimioterapia, ya que en estas circunstancias no sería aconsejable dicho tratamiento. Bevacizumab puede combinarse en primera línea con 5 Fluorouracilo y Acido Folínico, o bien con Irinotecan o con Oxaliplatino, y sus respectivas combinaciones en primera línea de tratamiento paliativo (15, 62).

También puede administrarse en primera línea Cetuximab, en pacientes cuyos tumores tienen k-ras nativo. Los estudios CRYSTAL (63) y OPUS (64, 65) han confirmado que su adición a la quimioterapia habitual prolonga de la supervivencia media hasta 23.5 meses. Alternativamente Panitumumab, puede sustituir a Cetuximab, como ha demostrado el estudio PRIME (66). Estos estudios han utilizado solamente Irinotecan. Si no se seleccionan los pacientes según el estado de mutación de k-ras el efecto de

Cetuximab o Panitumumab como ha demostrado EPIC es mínimo (9). Cetuximab o Panitumumab pueden combinarse con Oxaliplatino y 5 Fluorouracilo-Acido Folínico.

No hay datos comprobados de la eficacia de Erlotinib o Gefitinib en pacientes con CCR como agentes únicos o en combinación con otros quimioterápicos.

La utilización de los mismos fármacos en quimioterapia complementaria no afecta la tasa de respuestas cuando se utilizan mas adelante frente a las metástasis, a excepción de Oxaliplatino que presenta neurotoxicidad acumulativa, excesiva a partir de la dosis total de 640 mg/m². La administración concomitante de gluconato cálcico y sulfato magnésico reduce la neurotoxicidad (67).

No se ha determinado si aparece resistencia a los anticuerpos monoclonales, porque no producen respuestas objetivas sino fundamentalmente demuestran prolongación del intervalo hasta la progresión o de la supervivencia media, al ser asociados a la quimioterapia. Por este motivo no se ha descartado continuar Bevacizumab o Cetuximab frente a la progresión tumoral, introduciendo algún cambio en la quimioterapia.

Se ha descrito que la combinación de anticuerpos monoclonales, Bevacizumab y Cetuximab, es favorable en el estudio BOND 2 (68).

Cuando hay resistencia o progresión después de una primera línea se administra una segunda línea con los agentes remanentes, y con frecuencia se repite 5Fluorouracilo o se sustituye por Capecitabina, aunque no existe una justificación para continuar con agentes bajo los cuales ha habido progresión tumoral.

La tasa de respuestas objetivas a la primera línea de quimioterapia con pautas tipo FOLFOX, es de 40-50%. En segunda línea cabe esperar una tasa inferior al 30% con las combinaciones habituales, tipo FOLFIRI. Se ha comprobado que la administración secuencial de FOLFOX seguido de FOLFIRI o al contrario, FOLFIRI seguido de FOLFOX en primera y segunda línea proporciona una supervivencia media de 21.5 meses.

Estos estudios han producido un cambio estratégico en el tratamiento de quimioterapia, ya que se ha pasado de un modelo de líneas terapéuticas empleadas intermitentemente en sucesión o secuencialmente a otro modelo de cuidados terapéuticos continuados. Los resultados demuestran que el CCR metastático presenta actualmente supervivencias medias superiores a los 21 meses con quimioterapia y superiores a los 23 meses cuando esta se combina con anticuerpos monoclonales.

Por todos estos motivos es evidente que el tratamiento del CCR se basa en las características de la extensión de la enfermedad. La capacidad de emplear las técnicas disponibles de rescate locoregional en el centro hospitalario donde se atiende el enfermo también puede influir en los resultados. Muchas de las actuaciones interdisciplinarias no han sido estudiadas en estudios aleatorizados, y se consideran todavía en vías de desarrollo, pero los datos preliminares son muy sugerentes de beneficio a largo plazo en enfermos bien seleccionados.

Las técnicas de rescate son eminentemente personalizadas, ya que dependen de la respuesta y de las características anatómicas del tumor. Cabe señalar que el denominado enfoque terapéutico personalizado del cáncer no es un descubrimiento de la genómica

del cáncer sino el resultado de la integración de diferentes actuaciones interdisciplinarias. Probablemente es excesivamente complejo encuadrar situaciones diferentes en estudios aleatorizados de Fase III, y tal vez las conclusiones tendrían solo validez temporal, ya que las técnicas empleadas varían constantemente.

CANCER DE COLON Y RECTO EN LA PLATAFORMA DE ONCOLOGIA: SERIES Y RESULTADOS

El presente estudio comprende el análisis de los resultados obtenidos en el CCR en un periodo de tiempo superior a nueve años, desde Septiembre de 2000 hasta Marzo 2010, y corresponde a la actividad desarrollada por la Plataforma de Oncología del USP-Hospital San Jaime de Torrevieja.

Durante este periodo de tiempo el Registro de Tumores de la Plataforma de Oncología ha introducido un total de 209 pacientes que han recibido tratamiento por CCR. Además se han atendido 82 enfermos referidos para radioterapia pre o postoperatoria de cáncer de recto, y 36 enfermos para resección quirúrgica de CCR. Estos pacientes han sido excluidos del análisis porque la actuación terapéutica ha sido colaborar con un programa asistencial ajeno a la institución y la Plataforma de Oncología no dispone de datos ni resultados actualizados en relación al tratamiento posterior y al seguimiento de los enfermos.

Es necesario anotar aquí que esta distribución es adecuada a los objetivos asistenciales previstos inicialmente por la Plataforma de Oncología, que consisten en ofrecer al enfermo el tratamiento integrado interdisciplinario del cáncer con un modelo asistencial horizontal y flexible, sin barreras departamentales u organizativas, y colaborar con el entorno sanitario para compartir y ofrecer los cuidados y técnicas disponibles de forma que el paciente pueda ser tratado complementariamente sin perder la dependencia ni los cuidados continuados en el centro de referencia.

La composición de las series refleja explícitamente el carácter de centro referencial ya que las características demográficas de la serie indican factores de selección sesgados: la edad de los pacientes, la procedencia geográfica, la distribución de enfermos con enfermedad localizada y enfermedad metastática con o sin intervalo desde el diagnóstico, no se corresponden con los valores esperables de un registro poblacional.

El seguimiento medio de toda la serie presentada es de 81 meses desde el diagnóstico, con 129 de los 209 (61,7%) pacientes seguidos más de 5 años. Ochenta enfermos (38,3%) se han seguido menos de 5 años, de los cuales solamente 18 (8,6%) tienen un seguimiento inferior a los 2 años.

Edad, sexo, procedencia

La distribución de edades en cada uno de los tres grupos evaluados es distinta. Así, en el grupo de localizado la media de edad es de 69 años y el 35% de esa población presenta una edad superior a 70 años. La media de edad en el grupo con intervalo metastático es de 64 años, siendo la franja entre 61 y 70 años la que incluye un mayor porcentaje de enfermos. Por último, en el grupo metastático desde inicio la media de edad es 58 años. Se ha determinado que la asociación entre la variable Grupo y Edad es muy significativa

(Prueba de χ^2 : $P < 0.001$). Cuando se ha realizado la comparación entre grupos, se ha determinado que el grupo metastático desde inicio es estadísticamente diferente al localizado ($P < 0.001$) y al grupo con intervalo metastático ($P = 0.001$), mientras que el grupo localizado y grupo con intervalo metastático no son diferentes entre sí ($P = 0.254$) en cuanto a la distribución de edad.

Procedencia: La procedencia de los pacientes en cada uno de los tres grupos evaluados también es estadísticamente distinta (Prueba de χ^2 : $P = 0.002$). En el grupo localizado la procedencia mayoritaria es en Alicante y alrededores mientras que la procedencia de los grupos 2 y 3 mayoritariamente es de fuera de la provincia.

La presencia de patología médica asociada ha sido relativamente frecuente en esta serie, de forma que solamente una tercera parte de los pacientes no presentan enfermedades concurrentes que precisen tratamientos o cuidados médicos especiales. La patología médica severa ha sido más frecuente (42,6%) en la serie de enfermos con CCR localizado, probablemente debido a que su mediana de edad es de 69 años, frente a los 58 años de los enfermos con CCR metastático.

No se ha podido valorar correctamente la respuesta a la quimioterapia de acuerdo a los criterios habituales en función de categoría (reducción de tamaño tumoral con criterios RECIST, duración de la respuesta, estabilización o beneficio medida por el intervalo hasta la progresión y tiempo de supervivencia desde el inicio de la quimioterapia), porque los enfermos que han mejorado han recibido diferentes programas de rescate o consolidación. En estos casos se ha determinado el efecto del tratamiento conjunto al medir el intervalo desde el comienzo del tratamiento hasta la progresión tumoral, considerando beneficio si el intervalo es superior a 12 meses.

Llama la atención el elevado número de segundo cáncer en estas series (13,4%) además de los segundos tumores primitivos de colon y recto (3,2%).

CCR localizado

En esta serie se describen 68 pacientes (Tabla 2): 46 varones (67,6%) y 22 mujeres (32,4%). Los varones tienen edad más avanzada que las mujeres y el 45,7% son mayores de 70 años. La mediana de edad de los varones es de 70 años, mientras que la de las mujeres es de 59 años.

Casi todos los pacientes provienen de un radio geográfico inferior a 60 Km. y la representación de extranjeros residentes en la región es de 31,3%.

Dentro de este grupo, destaca la presencia de patología médica concurrente, con síndrome metabólico (14 pacientes), arritmia (6), accidente vascular cerebral (4), cardiopatía e infarto de miocardio (2), psoriasis (1), tuberculosis pulmonar miliar previa (1), alergia a lactosa (1), cirugía arterial por aneurisma u obstrucción (2), hepatopatía crónica por alcohol o hepatitis vírica (3), depresión psicótica y Alzheimer (2), así como la presencia de segundas neoplasias en 9 enfermos (13,2%) y triple neoplasia en 5 pacientes (7,3%). Dos enfermos presentaron múltiples pólipos displásicos además de su CCR y un enfermo (4,4%) un doble cáncer simultáneo colo-rectal.

Los tipos de tumores representados en esta serie son los siguientes: mama 4, cabeza y cuello 3, próstata 4, pulmón no microcítico 2, páncreas 1, sarcoma de partes blandas 1 y endometrio 1.

Están incluidos en esta serie 3 pacientes diagnosticados erróneamente de CCR aunque ha mantenido permanentemente elevado el nivel de marcador Ca 19.9 sin aparecer metástasis durante un periodo de seguimiento superior a los 7 años desde el diagnóstico.

de carcinoma de sigma estadio III; y finalmente el tercer enfermo presentaba imágenes sugestivas de múltiples metástasis bilobares hepáticas con captación heterogénea de contraste en los estudios de TAC y RMN hepática, pero se demostró negatividad en estudio de PET y fue operado de hemicolectomía izquierda, confirmandose durante la operación la presencia de múltiples hemangiomas cavernosos hepáticos.

En la distribución tumoral de esta serie (Tabla 3) predomina el cáncer de recto (36.7%) y la localización del tumor rectal ha sido inferior a los 6 cm del margen anal en 7 pacientes (20%).

Tabla 2. Características de los pacientes. Enfermedad localizada.

Total	68 (100%)					
Sexo	Varón	46 (67.6%)				
	Mujer	22 (32.4%)				
Edad (años)	Media	Rango	≤50	Intervalos 51-60	edad 61-70 ≥70	
Global	69	24-79	6 (8.8%)	13 (19%)	25 (37%)	24 (35.3%)
Varón	70	24-78	2 (4.3%)	5 (10.9%)	18 (39%)	21 (45.7%)
Mujer	59	33-79	4 (18.2%)	8 (36.4%)	7 (31.8%)	3 (13.6%)
Lugar residencia						
Alicante	25 (36.7%)					
Murcia	13 (19.1%)					
U.E.	21 (30.8%)					
Otros	9 (13.2%)					
Síndrome metabólico			14			
Cardiopatía	IAM		2			
	Arritmia		6			
ACV			4			
Patología vascular Severa (by-pass, aneurisma operado)			2			
Artrosis severa operada, espondilitis anquilosante			7			
Hepatopatía: VHC, HVB, alcohol			3			
Depresión psicótica/Alzheimer			2			
Pólipos displásicos			2			
Segundo primario CCR			1			
Segundo cáncer			9 (Mama 4, H&N 3, Próstata 4, Pulmón 2, Páncreas 1, Sarcoma 1, Endometrio 1)			
Triple cáncer			5			
Metástasis no confirmada (PET, TAC)			3			
Total patología asociada			44/68 (64,7%)			
Patología grave			29/68 (42,6%)			
Patología leve-moderada			15/68 (22,1%)			
No enfermedad asociada			23/68 (33,8%)			

Algunos pacientes no han podido ser definidos siguiendo la clasificación TNM histológica porque la radio-quimioterapia preoperatoria ha modificado la estadificación tumoral produciendo una reducción de la extensión tumoral en la profundidad de invasión T así como desaparición de adenopatías presuntamente patológicas demostradas previamente en los estudios de imagen (RMN y TAC pélvicos).

Excluyendo los enfermos con cáncer de recto, la incidencia de estadio III (metástasis ganglionares) ha sido elevada en la muestra de pacientes de esta serie (39,7%). Un paciente con enfermedad localizada presentaba implante tumoral peritoneal resecable (N1c, según la nueva clasificación de la AJCC).

De acuerdo con la localización tumoral la resección quirúrgica inicial demuestra la distribución esperable, con la excepción del reducido número de resecciones abdominoperineales (operación de Miles) (10,3%) en relación al número de resecciones anteriores de recto (51,4%).

La extensión de la enfermedad en pacientes con doble tumor primario de colon y recto ha conducido a efectuar 2 colectomías subtotales (Tabla 4).

Tabla 3. Características de los tumores.

		N	%
LOCALIZACIÓN	Recto (global)	25	36.7
	< 5 cm	7	28
	Sigma	20	29.4
	Colon izquierdo	8	11.8
	Colon derecho	14	20.6
	Múltiple	1	1.5
TNM	T x	10	14.7
	T1	1	1.5
	T2	6	8.8
	T3	40	58.8
	T4	11	16.2
	Nx	9	13.2
	N0	32	47.1
	N1	18	26.5
ESTADIFICACIÓN	N2	9	13.2
	Cáncer recto*	10	14.7
	Estadio I	4	6.9
	Estadio Iia	21	36.2
	Estadio IIb	6	10.3
	Estadio IIIa	3	5.2
	Estadio IIIb	18	31
	Estadio IIIc	6	10.3

*Incompleto

Tabla 4. Características de la cirugía. Enfermedad localizada

	n	%
PROCEDIMIENTO		
Resección anterior y anastomosis t-t	35	51.4
Resección abdominoperineal	7	10.3
Hemicolectomía izquierda	10	14.7
Hemicolectomía derecha	14	20.6
Colectomía subtotal	2	2.9
No operados	-	-
TÉCNICAS ASOCIADAS		
Resección laparoscópica	6	8.9
Radioterapia intraoperatoria	2	2.9
Resección órganos afectados (T4)*	3	4.4
Tratamiento neoadyuvante (QT+RT)	17	25

*Útero, ovarios, vejiga, intestino.

Tabla 5. Maniobras quirúrgicas adicionales

	n	%
Cirugía abdomen agudo/absceso Douglas/fístula intestinal	5	7.3
Cirugía pélvica de rescate	2	3
Cirugía nódulo pulmonar único	1	1.5

Los procedimientos quirúrgicos asociados o complementarios en esta serie de tumores de colon y recto localizados (Tabla 5) han incluido, intervención quirúrgica urgente por abdomen agudo séptico (perforación tumoral, absceso en Douglas o fístula tumoral) (7,3%), resección laparoscópica (8,9%), resección visceral múltiple por T4 (4,4%) y radioterapia intraoperatoria del lecho tumoral (10-12 Gy mediante haz de electrones de 9-12 MeV) en 2 pacientes. Se ha administrado quimio-radioterapia preoperatoria a 17 pacientes, es decir al 68% de los pacientes con cáncer de recto, en función de los resultados de los estudios de imagen preoperatorios.

En esta serie no se ha administrado quimioterapia postoperatoria por diferentes motivos (Tabla 6) a 21 pacientes (30,9%) de los cuales 5 (23,8%) han presentado recaída o metástasis. Dos enfermos de estos enfermos han sido tratados con intención curativa mediante cirugía de rescate pélvica uno y mediante resección de metástasis pulmonar única el otro. Los demás han fallecido por metástasis de CCR.

La distribución de factores asociados a la omisión de la quimioterapia complementaria, tal como se refleja en la Tabla 6, ha sido la presencia de estadio II y la localización de tumor primario de colon, no de recto.

Tabla 6. Tratamiento adyuvante. Enfermedad localizada.

		No tratamiento complementario		Tratamiento complementario
Total (%)		21 (30.9%)		47 (69.1%)
	Recidiva/metástasis	5 (23.8%)		2 (4.2%)
	Recidiva rescatable	2 (9.5%)		----
	No curados	3 (14.3%)	Muerte tóxica	2 (4.2%)
Perfil de pacientes	>70 años	10 (47.6%)		19 (40.4%)
	Cáncer de recto	1 (4.7%)		22 (46.8%)
	N0	15 (71.4%)		25 (53.2%)
	N1	4 (19%)		13 (27.6%)
	N2	2 (9.5%)		9 (19.1%)
	Segundo primario*	4 (19.2%)		2 (4.2%)
Regímenes quimioterapia			5FU/análogo	21 (44.6%)
			3 agentes**	13 (27.6%)
			4 agentes***	13 (27.6%)

* Cáncer de endometrio, próstata, pulmón, mama, páncreas, cervix,

** FOLFOX, FOLFIRI, XELOX o similares

*** FOLFOXIRI

Por el contrario han sido tratados con quimioterapia complementaria 47 enfermos (69,1%), incluyendo la mayor parte de enfermos con cáncer de recto (95,6%), el 76,5% de los pacientes con Estadio III N1, y el 81,8% de los pacientes con Estadio III N2.

La distribución de pautas de quimioterapia ha sido 5 Fluorouracilo o análogos (UFT en pacientes de bajo riesgo y/o edad avanzada) en 44,6%, FOLFOX o similares en 27,6%, y cuádruple terapia incluyendo 5 Fluorouracilo, Acido Folínico, Oxaliplatino e Irinotecan en pacientes de alto riesgo 27,6%. La mortalidad atribuible al tratamiento ha sido 4,2% (2 pacientes).

En el momento de hacer este informe la supervivencia media de esta serie (Tabla 14) es superior a los 52 meses. Hay 50 enfermos (73,5%) censados vivos sin enfermedad, de los cuales 31 han superado los 5 años desde el diagnóstico, y un enfermo censado vivo con enfermedad (1,5%). Ha habido 5 éxitos debidos a CCR (7,4%) y 4 éxitos ocasionados por un segundo tumor maligno (5,9%). La tasa de muerte debida a toxicidad es de 2,9% (dos pacientes). Hay 6 enfermos perdidos al seguimiento (8,8%).

La curva de supervivencia está reflejada en la Figura 1. No es posible, por el carácter limitado de la serie, desglosar los pacientes por estadios I, II y III, pero los resultados demuestran una curva acumulativa asimilable a estadios más precoces de la enfermedad.

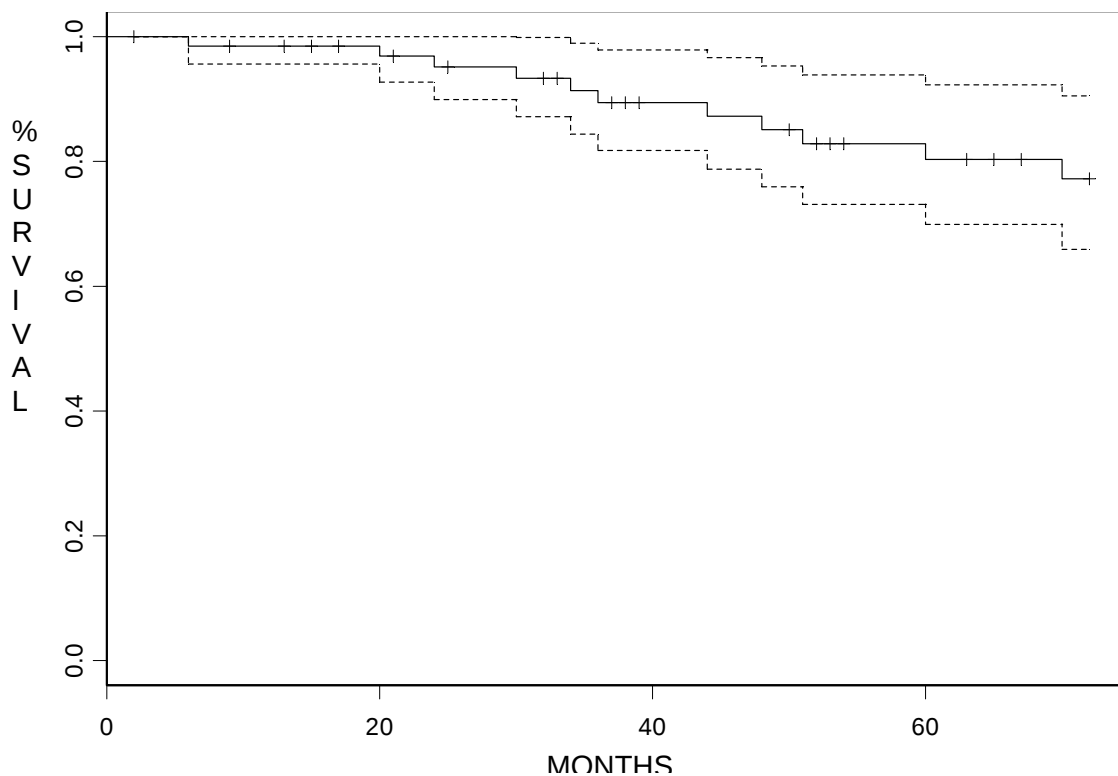


Figura 1. Supervivencia actuarial de CCR estadio localizado.

CCR metastático con intervalo

En esta serie se han evaluado 66 pacientes, 7 de los cuales provienen de la serie de CCR localizado que han presentado recaída o metástasis. El resto de enfermos, 59 pacientes (89,4%) han sido tratados por la Plataforma de Oncología una vez se ha diagnosticado la recidiva o metástasis (Tabla 7) habiéndose tratado inicialmente el CCR en otros centros.

La distribución por sexos, a diferencia con la serie de CRC localizado, está homogéneamente distribuida: varones 35 (52,3%) y mujeres 31 (47,7%). La edad media de toda la serie es de 64,5 años, siendo la edad más avanzada para los varones (mediana 66 años) que para las mujeres (58 años).

La procedencia geográfica de los pacientes con metástasis después de un intervalo difiere de la serie de cáncer color-rectal localizado: Se mantiene el predominio de enfermos procedentes de un radio de 60 Km. Pero ha aumentado la proporción de enfermos que han acudido desde zonas geográficas más alejadas (31,8%).

La tasa de comorbilidad demuestra que 24 pacientes (36,4%) de esta serie no han tenido patología intercurrente, 28 pacientes (42,4%) han presentado además del CCR metastático otras enfermedades intercurrentes leves –moderadas, y otros 14 pacientes (21,2%) han presentado patología médica grave.

Tabla 7. Características de los pacientes. Enfermedad metastásica de intervalo.

Total	66 (100%)
--------------	-----------

Sexo	Varón	35 (52.3%)					
	Mujer	31 (47.7%)					
Edad (años)	Media	Rango	<u><50</u>	Intervalos	edad	<u>51-60</u>	<u>61-70</u>
						<u>>70</u>	
Global	64.5	24-81	12 (18.2%)	13 (19.7%)	26 (39.3%)	15 (22.7%)	
Varón	66	24-81	6 (17.1%)	3 (8.6%)	18 (51.4%)	8 (22.8%)	
Mujer	58	32-77	6 (19.3%)	13 (41.9%)	10 (32.3%)	2 (6.5%)	
Lugar residencia							
Alicante	18 (27.3%)						
Murcia	14 (21.2%)						
U.E.	13 (19.7%)						
Otros	21 (31.8%)						
Síndrome metabólico			8 (12.1%)				
Cardiopatía	IAM		3 (4.5%)				
	Arritmia		1 (1.5%)				
ACV			1 (1.5%)				
Patología vasc. Severa (by-pass, aneurisma operado)			2 (3%)				
Artrosis severa operada, espondilitis anquilosante			5 (7.6%)				
EPOC severo (O2 domiciliario)			1 (1.5%)				
Hepatopatía: VHC, HVB, alcohol			2 (3%)				
IRC grave (diálisis)			3 (4.5%)				
Depresión psicótica/Alzheimer			2 (3%)				
Múltiple pólipo displásico			2 (3%)				
Historia familiar FAP/CRC			2 (3%)				
Segundo cáncer			8 (12.1%)	(Mama 1, CRC 2, Prostata 2, Vejiga urinaria 1, Seminoma 1, Parótida 1, Melanoma 1, CMT 1)			
Triple cáncer			1 (1.5%)				
Total patología asociada			42 (63.6%)				
Patología grave			14 (21.1%)				
Patología leve-mod			28 (42.4%)				
No enfermedad asociada			24 (36.4%)				

La patología médica más relevante ha incluido síndrome metabólico (8 pacientes), arritmia cardíaca (1), cardiopatía severa o infarto agudo de miocardio (3), secuelas de ACV (1), cirugía arterial de bypass o aneurisma (2), artrosis operada (4), y espondilitis anquilopoyética severa tratada con radioterapia pélvica (1), hepatopatía alcohólica o vírica (2), enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave con necesidad de oxígeno continuo domiciliario (1), insuficiencia renal grave y/o tratamiento con hemodiálisis (3), y depresión psicótica severa o Alzheimer (2).

Además 8 pacientes (12,1%) han presentado historia previa de cáncer, es decir un segundo tumor primario, y 1 paciente (1,5%) triple tumor maligno primario. Dos pacientes han presentado doble CCR y otros 2 pacientes pólipos malignos preinvasores (6,1%). Los tumores malignos representados en esta serie han incluido: cáncer de mama (1), cáncer de próstata (2), cáncer de vejiga urinaria (1), seminoma (1), cáncer de parótida (1), melanoma (1), y cáncer medular de tiroides (1).

En la distribución tumoral por localizaciones (Tabla 8) predomina el cáncer de recto (47%), siendo el asentamiento rectal bajo, a menos de 6 cm. del margen anal el 32,2% de dicha localización.

Tabla 8. Características de los tumores. Grupo metastásico de intervalo.

		N	%	
LOCALIZACIÓN	Recto (global)	31	47	
	< 5 cm	7	32.2	
	Sigma	21	31.8	
	Colon izquierdo	7	10.6	
	Colon derecho-trans	7	10.6	
TNM	T x	10	15.1	
	T1	-	-	
	T2	10	15.1	
	T3	36	54.5	
	T4	10	15.1	
	Nx	10	15.1	
	N0	28	42.4	
	N1	14	21.2	
ESTADIFICACIÓN (INICIAL)	N2	14	21.2	
	Cáncer recto (incompleto)	12	18.2	
	Estadio I	9	16.3	
	Estadio Iia	15	27.3	
	Estadio Iib	2	3.6	
	Estadio IIIa	-	-	
	Estadio IIIb	15	27.3	
	Estadio IIIc	13	23.6	
INTERVALO A RECIDIVA		Mediana 17 m (r 3-120)		
No QT complementaria	Mediana 16 m (r 3-20)			
	N 23 (34.8%)	Intervalo < 12 m	7	30.4
QT complementaria	Mediana 20 m (r 3-56)			
	N 43 (65.2%)	Intervalo < 12 m	15	34.9
Regimenas quimioterapia	5FU/Análogo		28	42.5
	2 agentes*		9	13.6
	3 agentes**		6	9.1
LOCALIZACION RECURRENCIA				
Hepática (<5/>5 = 6/7)		13	19.7	
Pulmonar (<5/>5 = 2/7)		9	13.6	*FU-Ox ó similares **FU-Ox-
Abdomino-peritoneal		23	34.8	
Múltiples órganos (M1b)		21	31.8	

Iri

La estadificación TNM inicial ha demostrado una distribución similar a la de la serie de CCR localizado. También en esta serie se ha detectado la dificultad de asignar el estadio correcto en algunos pacientes con cáncer de recto que han sido sometidos a tratamiento neoadyuvante de quimio-radioterapia. Aproximadamente la mitad de los pacientes sometidos a quimio-radioterapia han sido tratados de forma neoadyuvante, a diferencia de la serie de CCR localizado tratado por la Plataforma de Oncología, donde la quimio-radioterapia se ha administrado exclusivamente de forma preoperatoria (Tabla 9).

La cirugía del tumor primario ha mostrado una distribución parecida a la serie previamente descrita de CCR localizado. Se ha asociado cirugía laparoscópica en 3.1% de los pacientes. El 6,1% han precisado resección multivisceral por tratarse de tumores localmente avanzados T4.

Tabla 9. Características de la cirugía. CCR metastático de intervalo.

	n	%
PROCEDIMIENTO		
Resección anterior y anastomosis t-t	39	59.1
Resección abdominoperineal	8	12.1
Hemicolectomía izquierda	11	16.7
Hemicolectomía derecha	6	9.1
Colectomía subtotal	1	1.5
No operados	1	1.5
TÉCNICAS ASOCIADAS		
Resección laparoscópica	2	3.1
Radioterapia intraoperatoria	-	-
Resección órganos afectados (T4)*	4	6.1
Tratamiento neoadyuvante (QT+RT)	8	12.1
Tratamiento postoperatorio (QT + RT)	7	10.6

*Útero, ovarios, bazo.

En esta serie de enfermos con recidiva de CCR después de tratamiento intervalo libre de enfermedad después del tratamiento inicial ha habido 23 enfermos (34,8%) que no recibieron quimioterapia complementaria postoperatoria mientras que 43 pacientes (65,2%) habían sido tratados con quimioterapia complementaria. La quimioterapia aplicada había consistido en 5 Fluorouracilo y análogos (Capecitabina, UFT) en 42,5% de los pacientes, y el 57,5% doble combinación de quimioterapia (generalmente 5 Fluorouracilo y Oxaliplatino o una pauta equivalente) (Tabla 10).

Cuando se ha evaluado el intervalo hasta la recidiva entre ambos grupos de enfermos según la administración de quimioterapia complementaria se ha comprobado que los pacientes no tratados han tenido un intervalo libre de enfermedad entre 3-120 meses, mediana 17 meses, la mayor parte de los mismos con intervalo libre de recaída inferior a 18 meses (65,2%) y solamente 6 enfermos (26,1%) más de 2 años. Por el contrario, los enfermos tratados con quimioterapia complementaria han presentado una mediana de intervalo libre de recaída de 20 meses, rango entre 3 a 56 meses, con 48,8% de los pacientes en intervalo inferior a 18 meses y 39,5% en intervalo libre de recaída superior a 2 años. Estos datos no son estadísticamente significativos ($p=0.715$).

La recaída tumoral ha sido de órgano o compartimiento único en 68,1% de los pacientes, predominando el abdomen (peritoneo y vísceras huecas) (34,8%) seguido de metástasis hepáticas exclusivas (19,7%) y en tercer lugar metástasis pulmonares exclusivas (13,6%). La mayoría de los pacientes con metástasis hepáticas (53,8%) o pulmonares (77,7%) presentaban criterios de inoperabilidad. Por otra parte se han detectado metástasis viscerales múltiples en 31,8% de los pacientes.

El tratamiento ofrecido por la Plataforma de Oncología en situación de recidiva ha sido habitualmente quimioterapia de inducción y en caso de obtenerse una respuesta favorable efectuar la consolidación de las metástasis en los casos que se consideraron factibles.

Tabla 10. Maniobras terapéuticas adicionales

	n	%
Cirugía abdomen agudo/absceso Douglas/fístula intestinal	3	4.5
Cirugía pélvica de rescate	15	22.7
Cirugía nódulo pulmonar	14	21.2
Cirugía abdominal	23	34.8
HIPEC-Sugarbaker	5	7.6
Resección hepática/RFA	20	30.3
Otras (pared abd., fémur, columna)	10	15.1
ERCP/Derivación biliar	2	3
Nefrostomía doble J	3	4.5
Radioterapia pélvica	26	39.4
Otra RT (SNC, Hepática)	4	6
Radioterapia intraoperatoria	4	6
Otras (SYR Y⁹⁰, Photophrin)	3	4.5
PROMEDIO PROCEDIMIENTOS/PACIENTE (127/66)	1.9	-
QUIMIOTERAPIA		
DOBLE FU/FC-Ox	40	60.6
FP-Ir	20	30.3
TRIPLE FOLFOXIRI	26	39.4
CMT	16	24.2
Bevacizumab/Cetuximab + QT	28	42.4
Otras asociaciones	50	75.7
Quimioterapia intraarterial hepática	8	12.1
Inmunoterapia Recchia/IL2	14	21.2
MEDIA LINEAS QT/PACIENTE (202/66)	3.1	-

La quimioterapia de inducción ha consistido en las pautas con los agentes habituales (FOLFOX, FOLFIRI y similares) (90,9%), aunque en pacientes tratados con intención de consolidar la respuesta se ha utilizado en primera línea la combinación de tres agentes, tipo FOLFOXIRI (39,4%), cuando no se había demostrado resistencia a dicha combinación, o la combinación basada en Irinotecan, Mitomicina C y Raltitrexed (CMT) (24,2%), en caso contrario, para inducción de respuesta (Tabla 10).

Esta serie de enfermos ha recibido también combinaciones de quimioterapia con anticuerpos monoclonales (42,4%), aunque las indicaciones terapéuticas para estos agentes han ido surgiendo durante los últimos años del período analizado.

La utilización de Bevacizumab se ha omitido en aquellos pacientes en los que se preveía una operación quirúrgica de rescate de la enfermedad residual después de obtener respuesta a la quimioterapia, por lo que en muchos casos ha sido una opción utilizada frente a enfermedad avanzada resistente a varias líneas de quimioterapia. Se ha comprobado en esta serie que la utilización de anticuerpos monoclonales no ha sido la habitual en fases más precoces de la enfermedad.

En estos pacientes se han efectuado estudios de biología molecular incluyendo determinación del estado de k-ras, polimorfismos de UGT1A1*, y otros estudios cuyos resultados precisan un análisis más detallado del que se ha realizado en esta revisión.

Se han administrado 202 líneas de tratamiento entre los 66 pacientes, es decir un promedio de 3,1 líneas de quimioterapia por paciente. Además, se ha administrado quimioterapia intraarterial hepática en 8 pacientes (12,1%) e inmunoterapia en 14 pacientes (21,2%). Los pacientes que han recibido inmunoterapia de mantenimiento habían recibido una citoreducción tumoral óptima manteniendo la situación de alto riesgo, exhibiendo respuesta tumoral sin haberse realizado un tratamiento curativo de

consolidación (erradicación completa de las lesiones residuales) y se han tratado con dosis bajas de Interleukina 2 y ácido cis-retinoico, siguiendo la pauta de Recchia (69).

El rescate metastático después de obtener una remisión tumoral ha contemplado la realización de cirugía pélvica de la enfermedad residual (22,7%), la resección hepática asociada a radiofrecuencia según la localización y tamaño tumoral (30,3%), la extirpación de metástasis pulmonares (21,2%) y la peritonectomía con quimioterapia e hipertermia de la cavidad peritoneal (HIPEC) (34,8%), además de otros procedimientos menos frecuentes (cirugía de urgencia por abdomen agudo o absceso, otras cirugías paliativas, derivación biliar o ERCP, nefrostomía percutánea, tal como han sido listados en la Tabla 10. Se ha administrado radioterapia (39,4%), asociada ocasionalmente a Radioterapia Intraoperatoria del lecho tumoral (6%).

Tabla 11. Análisis de supervivencia en los diferentes grupos.

	CCR LOCAL	CCR METASTASIS INTERVALO	CCR METASTASIS INICIO
Supervivencia desde diagnóstico			
Media	52 m	47.5 m	27 m
Rango	2-120	14-330	2-120
Supervivencia desde metástasis	NA	28 m	27 m
Situación enfermedad			
NEE	50 (73.5%)	7 (10.6%)	11 (13.4%)
VCE	1 (1.5%)	2 (3%)	3 (3.7%)
EXITUS CCR	5 (7.3%)	44 (66.7%)	54 (65.9%)
EXITUS 2º TUMOR	4 (5.9%)	2 (3%)	-
EXITUS TOXICO	2 (2.9%)	4 (6.1%)	7 (8.5%)
PERDIDA SEGUIMIENTO	6 (8.8%)	7 (10.6%)	7 (8.5%)
Supervivencia según beneficio terapéutico*			
SIN BENEFICIO	NA	18 (29%)	26 (34.7%)
Mediana sup. (meses)	-	12	14
Modalidad terapéutica			
QT sola	-	9 (50%)	9 (34.6%)
QT + RT	-	3 (16.7%)	1 (3.8%)
QT + Cia.	-	3 (16.7%)	13 (50%)
QT + RT + Cia	-	3 (16.7%)	3 (11.5%)
CON BENEFICIO	NA	44 (66.7%)	49 (65.3%)
Mediana sup. (meses)	-	32	40
Modalidad terapéutica			
QT sola	-	8 (18.2%)	6 (12.2%)
QT + RT	-	1 (2.3%)	1 (2%)
QT + Cia	-	26 (59.1%)	36 (73.5%)
QT + RT + Cia	-	9 (20.4%)	6 (12.2%)

*Definido como intervalo libre de progresión $\geq$ 12 meses.

El número total de procedimientos locoregionales (cirugía, radioterapia) realizados desde la recaída tumoral en esta serie de enfermos ha sido de 124 en 66 pacientes, es decir un promedio de 1,8 procedimientos por paciente.

En esta serie se ha puesto de manifiesto que 29% de los pacientes no han presentado beneficio terapéutico, mientras de 66.7% han presentado intervalos superiores a 12 meses entre uno o más episodios de progresión tumoral (Tabla 11).

En la misma Tabla 11 se muestra la relación entre la respuesta a la quimioterapia y la realización de los mencionados procedimientos y demuestra la existencia de significación estadística entre la utilización de abordajes interdisciplinarios y el beneficio terapéutico. Entre los pacientes que no han obtenido beneficio terapéutico, definido como un intervalo mínimo de 12 meses entre dos episodios de progresión tumoral se han tratado exclusivamente con quimioterapia paliativa el 50%, mientras que en los pacientes en los que se ha determinado beneficio terapéutico la quimioterapia exclusiva solamente se ha empleado en 18,2%.

La ausencia de beneficio terapéutico (29%) se correlaciona con una mediana de supervivencia breve (12 meses), mientras que la obtención de beneficio terapéutico (66,7% de los pacientes), se asocia a una mediana de supervivencia mas prolongada (32 meses).

En el momento de hacer el informe hay 7 pacientes vivos sin enfermedad (10,6%) entre los 31 y 108 meses desde la recaída y 2 pacientes vivos con enfermedad (35 y 39 meses desde la recaída).

La mortalidad por toxicidad atribuible al tratamiento en esta serie es de 6,1% (4 pacientes). En el momento de realizar este informe han fallecido a causa del CRC 44 pacientes (66,7%) y a causa de un segundo cáncer 4 pacientes (6,1%). Se han perdido al seguimiento 7 pacientes (10,6%).

La supervivencia media de esta serie de enfermos con CCR metastático tras un intervalo libre de enfermedad después del tratamiento inicial del tumor primario ha sido de 47,5 meses (IC al 95%: 47-69 meses) desde el diagnóstico y de 28 meses (IC al 95%: 24-40 meses) desde la recaída tumoral. Las curvas de supervivencia pueden verse en la figura 2.

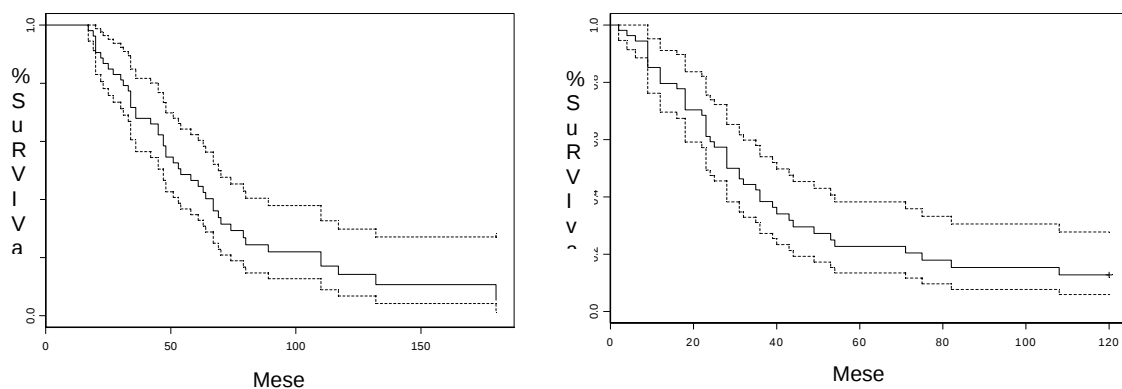


Figura 2. Supervivencia actuarial del grupo de CCR metastático de intervalo desde el diagnóstico inicial (izquierda) y desde la recidiva metastásica (derecha).

CCR metastático de comienzo.

La tercera serie de este análisis consiste en los enfermos que han debutado con metástasis diseminadas en el momento del diagnóstico inicial de CCR.

Han sido atendidos por la Plataforma de Oncología 82 pacientes (Tabla 12), 44 varones (53,7%) y 38 mujeres (46,3%), con discreto predominio de varones, al igual que la serie de tumor CRC metastático de intervalo. La edad media es inferior a las series precedentes de CRC localizado cáncer metastático de intervalo, presentando la presente serie una mediana de 58 años, superior en el varón (59,5 años) que en la mujer (57 años). En esta serie los pacientes con edad superior a los 70 años es más baja (2,3% y 2,6%, respectivamente en ambos sexos).

Tabla 12. Características de los pacientes. CCR metastático de inicio.

Total	82 (100%)					
Sexo	Varón	44 (53.7%)				
	Mujer	38 (46.3%)				
Edad (años)	Media	Rango	<u>≤50</u>	<u>Intervalos</u> <u>51-60</u>	<u>edad</u> <u>61-70</u>	<u>>70</u>
Global	58	29-77	17 (20.7%)	31 (37.8%)	32 (39%)	2 (2.4%)
Varón	59.5	29-77	11 (25%)	13 (29.5%)	19 (43.2%)	1 (2.3%)
Mujer	57	34-74	6 (15.8%)	18 (47.4%)	13 (34.2%)	1 (2.6%)
Lugar residencia						
Alicante	19 (23.2%)					
Murcia	13 (15.8%)					
U.E.	12 (14.6%)					
Otros	38 (46.3%)					
Síndrome metabólico	28					
Cardiopatía	IAM 5					
	Arritmia -					
ACV	1					
Patología vasc. severa (by-pass, aneurisma operado)	4					
Artrosis severa operada, espondilitis anquilosante	-					
Hepatopatía: VHC, HVB, alcohol	3					
Depresión psicótica/Alzheimer	2					
Alergia AINEs/ASA	6					
Hirschprung/colectomía previa	1					
Endometriosis (pelvis congelada)	1					
Enfermedad autoinmune	3					
Gastritis (gastrectomía)	5					
Otras*	5					
IRC grave (diálisis)	1					
Múltiple pólipo displásico	3 (3.7%)					
Segundo cáncer	6 (7.3%) (Mama 3, Cérvix 2, LNH 1)					
Segundo CCR	4 (4.9%)					
Historia familiar FAP/CCR	6 (7.3%)					
Triple cáncer	-					
Total patología asociada	52 (63.4%)					
Patología grave	11 (13.4%)					
Patología leve-mod.	41 (50%)					
No enfermedad asociada	24 (29.3%)					

*TBC, Psoriasis, Alergia lactosa.

Se ha observado que la distribución de los pacientes según su lugar de residencia es inversa a la del CRC localizado: 46,3% proceden de lugares más alejados, demostrando una tendencia hacia la atención a enfermos más distantes en enfermedad avanzada.

La frecuencia de enfermedades concomitantes ha mostrado una tasa de co-morbilidad leve o moderada de 50% y enfermedades graves de 13,4%. El 29,3% de los pacientes no presentaban ninguna patología médica asociada. Llama la atención la presencia de 5 enfermos con gastrectomía previa por ulcus péptico y 6 pacientes con alergia a AINES o AAS, así como 3 enfermos con enfermedad autoinmune. Además, entre la patología leve destaca una enferma con endometriosis pélvica difusa (pelvis congelada) y un paciente con colectomía previa por enfermedad de Hirschprung. La patología médica más importante ha consistido en hepatopatía severa (3 pacientes), insuficiencia renal grave (1), y depresión psicótica (2). Seis pacientes tenían historia de cáncer (doble primario) (7,3%).

También destacan 4 pacientes con doble CCR primario (4,9%) y 3 pacientes con múltiples pólipos premalignos (3,7%), demostrándose una mayor incidencia en relación a los grupos precedentes. Coincide también con la presencia de historia familiar de CCR en 6 pacientes (7,3%). Los tumores malignos múltiples representados en esta serie han sido cáncer de mama (3), cérvix (2) y LNH (1).

En relación al lugar de origen tumoral (Tabla 13) se ha incrementado en esta serie el cáncer de colon derecho y ha descendido discretamente el cáncer de recto. Además ha habido un carcinoma oculto, que debuto con metástasis pulmonar única operada, demostrándose histológicamente adenocarcinoma de intestino grueso sin aparecer el cáncer de colon transverso-ángulo esplénico hasta un año más tarde. También se ha comprobado la mayor frecuencia de tumores T4 y N2 en relación a los grupos de enfermos precedentes, CRC localizado y CRC de intervalo metastático.

Tabla 13. Características de los tumores.

		n	%
LOCALIZACIÓN	<i>Recto (global)</i>	18	22
	< 5 cm	2	11.1
	Sigma	26	31.7
	Colon izquierdo	12	14.6
	Colon derecho	22	26.8
	Múltiple	3	3.7
	Oculto	1	1.2
ESTADIFICACIÓN	T desconocido	20	24.3
	T1	-	-
	T2	-	-
	T3	36	43.9
	T4	26	31.7
	Nx	33	40.2
	N0	9	10.9
	N1	10	12.2
	N2	30	36.6
LOCALIZACIÓN METASTÁSICA			
	Hepática (<5/>5=12/19)	31	37.8
	Pulmonar (<5/>5 = 2/3)	5	6.1
	Abdomino-peritoneal	21	25.6
	Múltiples órganos (M1b)	25	30.5

La distribución de metástasis viscerales predominantes en órgano o compartimiento único ha sido 37,8% hepáticas, 25,6% abdomino-peritoneales y 6,1% pulmonares, mientras que la enfermedad multivisceral estaba presente en 30,5%.

En los pacientes con afectación de órgano único se consideraron potencialmente tratables 63,1% hepáticas y 33,3% pulmonares.

La mayor parte de los pacientes han recibido resección diferida del tumor primario colorectal (92,7%) observándose una mayor frecuencia de resección anterior de recto (39%) en relación a las resecciones abdominoperineales (6,1%). (Tabla 14). Se ha asociado cirugía laparoscópica en 4,9%. La tasa de resecciones multiviscerales ha sido 12,2%.

Table 14. Características de la cirugía.

	n	%
PROCEDIMIENTO		

Resección anterior y anastomosis t-t	32	39
Resección abdominoperineal	5	6.1
Hemicolectomía izquierda	15	18.3
Hemicolectomía derecha	21	25.6
Colectomía subtotal	3	3.7
No operados	6	7.3
TÉCNICAS ASOCIADAS		
Resección laparoscópica	4	4.9
Radioterapia intraoperatoria	1	1.2
Resección órganos afectados (T4)*	10	12.2
Tratamiento neoadyuvante (QT+RT)	NA	NA
Tratamiento postoperatorio (QT + RT)	NA	NA

*Útero, ovarios, vejiga.

Los enfermos se han tratado habitualmente con quimioterapia de inducción (Tabla 15) representando la opción mas frecuente la triple terapia (tipo FOLFOXIRI, 50% y CMT (Irinotecan, Mitomicina C y Raltitrexed) (31,7%), aunque también se ha administrado doble terapia (tipo FOLFOX 35,4%, o FOLFIRI 17,1%), u otras combinaciones con anticuerpos monoclonales (35,4%) u otras asociaciones (17,1%).

Tabla 15. Maniobras terapéuticas adicionales

	n	%
Cirugía nódulo pulmonar	14	17.1
Cirugía abdominal	23	34.8
HIPEC-Sugarbaker	17	20.7
Resección hepática/RFA	36	43.9
Otras (pared abd., fémur, columna, riñón)	4	4.9
ERCP/Derivación biliar	3	2.4
Radioterapia pélvica	10	12.2
Otra RT (Bazo, Hepática)	4	4.9
Radioterapia intraoperatoria	1	1.2
Otras (SYR Y⁹⁰, Photophrin)	1	1.2
MEDIA PROCEDIMIENTOS/PACIENTE (171/68)	2.1	-
QUIMIOTERAPIA		
DOBLE FU/FC-Ox	29	35.4
FP-Ir	14	17.1
TRIPLE FOLFOXIRI	41	50
CMT	26	31.7
Bevacizumab/Cetuximab + QT	29	35.4
Otras asociaciones	14	17.1
Quimioterapia intraarterial hepática	19	23.2
Inmunoterapia Recchia/IL2	14	17.1
MEDIA LINEAS QT/PACIENTE (183/82)	2.2	-

Bevacizumab no se ha empleado habitualmente en pautas preoperatorias, permaneciendo como una opción en pacientes en fases avanzadas e intratables locoregionalmente.

Se ha aplicado quimioterapia intrarterial hepática pre o postoperatoriamente (23,2%) e inmunoterapia complementaria después de tratamiento de consolidación en pacientes de

alto riesgo (17,1%). El número total de líneas de quimioterapia ha sido de 183 para los 82 pacientes, es decir un promedio de 2,2 líneas por paciente.

Después de la quimioterapia de inducción se ha replanteado la consolidación mediante la resección del tumor primario colo-rectal y las metástasis, en uno o dos tiempos quirúrgicos, manteniendo la quimioterapia hasta la finalización de la última resección quirúrgica. En ocasiones la quimioterapia se ha combinado con radioterapia simultáneamente con intención preoperatoria (12,2%), cuando la extensión del tumor hacía previsible la necesidad del programa combinado, sobre todo en primarios de recto con extensión pélvica.

La cirugía de conversión en enfermedad metastática ha consistido en resección hepática aislada o asociada a radiofrecuencia (43,9%), cirugía pulmonar (28%), y peritonectomía HIPEC (43,9%). Además se han realizado otros procedimientos locoregionales quirúrgicos (4,9%), derivación biliar ERCP (2,4%), radioterapia pélvica (12,2%) y otra radioterapia (4,9%). El número total de procedimientos ha sido de 183/82, es decir 2,1 por paciente (Tabla 15).

También se han analizado marcadores de biología molecular incluyendo el estudio del gen k-ras antes de Cetuximab, y los polimorfismos de UGT1A1* antes de la administración de Irinotecan. Como en el resto de las series en los últimos tres años la quimioterapia ha sido guiada por la farmacocinética, modificando la dosis de acuerdo con la toxicidad y la concentración plasmática (AUC), pero no se presentan los resultados que requieren un estudio más detallado.

Se ha determinado la presencia de beneficio terapéutico (intervalo mínimo libre de progresión tumoral de 12 meses entre dos episodios de tratamiento) en 65,3% de los pacientes (en los que la mediana de supervivencia es de 14 meses), mientras que 34,7% no han mostrado este beneficio (mediana de supervivencia de 40 meses). Los pacientes que se han beneficiado han recibido con frecuencia tratamiento interdisciplinario incluyendo cirugía y/o radioterapia además de la quimioterapia. Se ha comprobado que el tratamiento ha consistido en quimioterapia paliativa exclusiva en 34,6% de los pacientes que no se han beneficiado, mientras que solamente 12,2% de los pacientes con beneficio terapéutico han recibido quimioterapia como única modalidad terapéutica. (Tabla 11).

La ausencia de beneficio se correlaciona con una media de supervivencia breve, de 14 meses, mientras que la obtención de beneficio prolonga la supervivencia media hasta 40 meses.

En el momento de redactar este informe hay 11 enfermos vivos sin evidencia de enfermedad (13,4%) con intervalos de seguimiento entre 16+ y 116+ meses, y además 3 enfermos vivos con enfermedad (3,7%).

La mortalidad atribuible al tratamiento es de 8,5% y se han perdido al seguimiento 7 pacientes (8,5%). Han fallecido a consecuencia de CRC metastático 65,9%.

La supervivencia media de esta serie de enfermos con CRC metastático intercurrente es de 27 meses (2- 120 meses). La Figura 4 demuestra la supervivencia en esta serie.

En la Figura 5 se muestra la supervivencia de las series de CCR metastático de intervalo e intercurrente, que no presentan diferencias estadísticamente significativa.

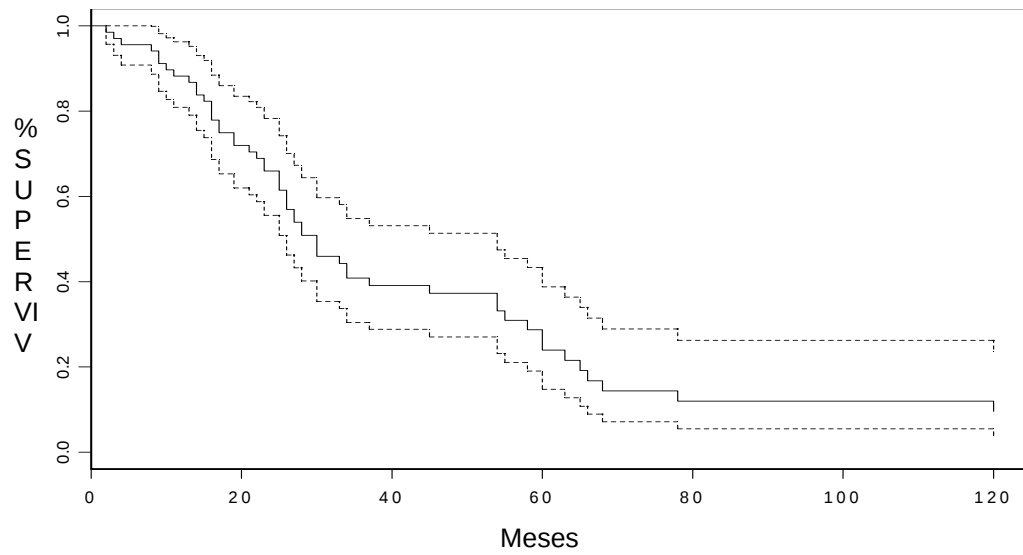


Figura 4. Gráfica de supervivencia actuarial en el grupo de CCR metastático intercurrente.

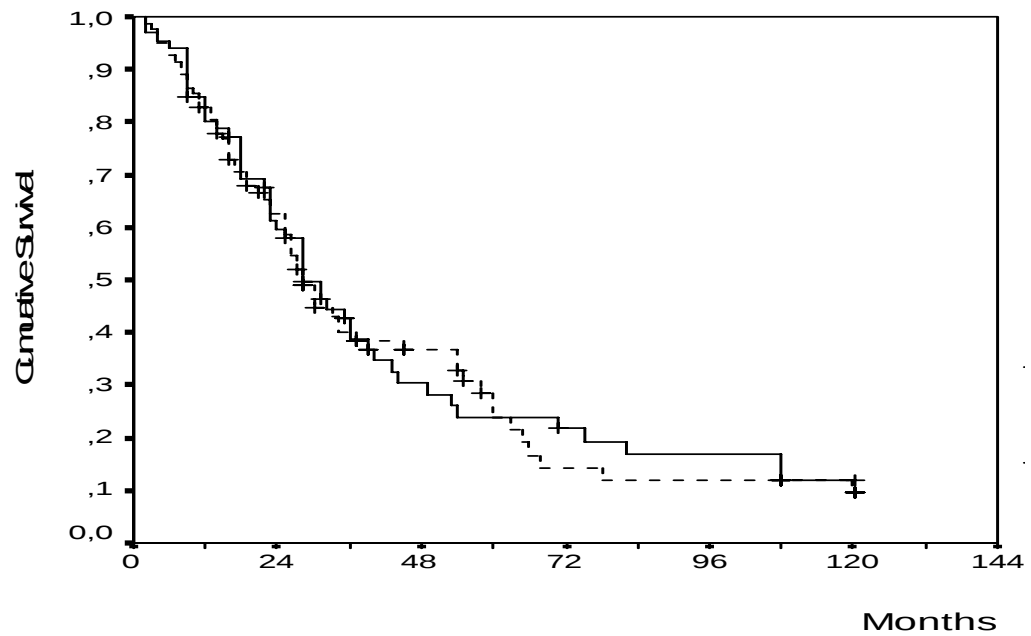


Figura 5. Gráfica de supervivencia de las series de CCR metastático de intervalo e intercurrente.

DISCUSION

El objetivo de este análisis ha sido estudiar la situación actual del CCR y al mismo tiempo comprobar el efecto que ejerce el abordaje interdisciplinario en el manejo del enfermo, evaluando críticamente los resultados, es decir, la tasa de curación y la supervivencia.

Las series demuestran una selección de enfermos sesgada, debida al carácter referencial de la Plataforma de Oncología. Así la serie de CCR localizado muestra predominio de factores de mal pronóstico (edad avanzada, localización en recto, alta tasa de patología médica intercurrente) y una población relativamente cercana a la Plataforma de Oncología. Por otra parte, las series de CCR metastático corresponden a una población más alejada, que también presenta factores desfavorables (alta tasa de patología medica intercurrente y escasa representación de metástasis únicas o recidivas locales).

También se comprueba la selección adversa en la composición de las series de CCR metastático: Aunque la presentación intercurrente de metástasis al tiempo del diagnóstico tiene una incidencia aproximada del 20% (31), en este análisis ha sido la serie más numerosa (38%) y contiene pacientes más alejados geográficamente, en relación a las otras dos series. Estos factores negativos en la selección de enfermos pueden ejercer una influencia adversa en los resultados y han de ser tenidos en cuenta en la valoración.

Se han distribuido los pacientes en tres grupos: tumor localizado, tumor metastático con intervalo (libre de enfermedad) desde el tratamiento del tumor primario y, finalmente, tumor metastático desde el comienzo. Se corresponde a tres presentaciones habituales de CCR. La distinción entre los pacientes metastáticos de intervalo o concurrente ha permitido apreciar las diferencias entre ambas poblaciones. Efectivamente en las series presentadas se observa que los pacientes con CCR metastático de comienzo son más jóvenes y tienen mayor incidencia de patología familiar y su supervivencia es algo inferior a los metastáticos con intervalo, pero las diferencias no son significativas y puede asumirse que la supervivencia y respuesta al tratamiento es asimilable en ambos grupos.

Cuando se comparan estos resultados con los de las series de la literatura, debe tenerse en cuenta que las series publicadas sobre CCR metastático (59, 60) contienen solamente un 20% de enfermos con tumores metastáticos intercurrentes, y que esta selección puede influir en la supervivencia. El análisis de la supervivencia de ambos grupos de enfermos metastáticos demuestra que probablemente se trata de la misma entidad biomédica, con la diferencia de un intervalo de enfermedad oculta mas prolongado en el caso de los pacientes con metástasis intercurrentes. Por este motivo se debe considerar apropiado analizar conjuntamente los enfermos con CCR metastático sin distinguir entre la metástasis de intervalo o simultánea al tiempo del diagnóstico.

Los resultados han confirmado algunos aspectos no bien estudiados de la biología del CCR. En primer lugar, se observa que el CCR es una neoplasia que sigue una evolución heterogénea, impredecible. La progresión de la enfermedad es variable, y aunque se suele generalizar que los enfermos con 5 años libres de recaída están presuntamente curados (5), hay que anotar la frecuente aparición de metástasis tardías. Por este motivo, con los medios actuales de tratamiento, la curva de atrición por la enfermedad logra estabilizarse solamente con periodos de seguimiento superiores a 10 años.

Hay que subrayar que la tasa y curva de supervivencia en estas series sobrepasan los datos esperables de la literatura médica actual. Esto es un hecho relativamente frecuente y se observa en series institucionales (5, 6, 7) de centros especializados, y se atribuye a la selección de los enfermos. En este análisis, en el que no hay exclusiones, los resultados obtenidos sugieren una causa distinta que puede ser el enfoque interdisciplinario, porque la organización de la Plataforma de Oncología puede optimizar el empleo de la mejor alternativa terapéutica para cada enfermo, junto a otros factores asociados (adecuada curva de aprendizaje del equipo profesional, disponibilidad de infraestructura competente, etc.).

Otro aspecto sobresaliente es la frecuente co-morbilidad de los enfermos con CCR, no bien apreciada en las series publicadas ya que constituye habitualmente un criterio de exclusión para cualquier estudio clínico de Fase II y III. Estos datos indican que los resultados de la literatura no son totalmente aplicables a la población real ya que ésta presenta frecuentemente criterios que han contraindicado el tratamiento propuesto en los ensayos clínicos.

La presencia de antecedentes oncológicos en la historia previa del paciente es hoy en día relativamente frecuente debido a que muchos enfermos con cáncer consiguen la curación. En las series presentadas se comprueba un efecto de cancerización de campo, con tasas de aparición de múltiples pólipos preneoplásicos, segundos CCR y riesgo familiar, que corresponden con síndromes de predisposición hereditaria. Sin embargo las neoplasias asociadas a CCR en estas series son muy diversas y no solamente representan los síndromes reconocidos (Lynch, CCRHNP, PAF) sino que apuntan hacia la existencia de un riesgo general de cancerización múltiple (12). Se sugiere estudiar si un antecedente oncológico implica mayor riesgo de aparición de segundas o terceras neoplasias, en función de la curación y del tiempo de vida restante, para poder más correctamente la existencia de un síndrome neoplásico múltiple.

Al tratarse de un modelo asistencial centrado en el enfermo hay que tener en cuenta que los resultados reflejan no solamente los resultados de la asistencia especializada, sino también, de forma relevante, las preferencias y decisiones terapéuticas informadas de los propios pacientes. En la serie CCR local cabe destacar la edad avanzada de los pacientes, cuya edad media es de 69 años, con más de 45% de pacientes varones en edades superiores a los 70 años, con una tasa de co-morbilidad por afecciones médicas graves mucho más elevado que las otras series (42%) y con un porcentaje superior al esperado de enfermos procedentes de la Unión Europea (UE) (31%). Al mismo tiempo hay una proporción elevada de cáncer de recto y de tumores asentados en los últimos 6 cm. Todos estos factores implican la búsqueda de tratamiento especializado por una población con cierta frecuencia desatendida en hospitales y centros no especializados. Otro factor adverso de la serie de CCR localizado es la elevada incidencia de segundas neoplasias (20,5%).

Al analizar los procedimientos realizados en la serie de CCR localizado se observa una proporción relativamente baja de amputaciones de recto. Este mismo resultado se comprueba en las otras series presentadas: La amputación abdómino-perineal se ha realizado solamente en 20 pacientes, 27% de cáncer de recto (9% del total), siguiendo las tendencias actuales hacia intervenciones menos agresivas de acuerdo con las preferencias y deseos del enfermo (50).

Se confirma en estas series la necesidad de la resección ampliada. La cirugía inicial debe considerar y estar preparada para la resección multiórgano, que en estas series ha

sido de 4,4% en CCR localizado, 6,1% en CCR metastático de intervalo y 12,2% en CCR metastático intercurrente.

En CCR localizado se ha omitido quimioterapia complementaria en 30% de los pacientes, debido a las preferencias del enfermo, además de otros factores asociados como estadio II y edad avanzada. Los resultados han mostrado una elevada tasa de recaída, que ha sido mínima en el grupo de enfermos tratados a pesar de haber más enfermos con cáncer de recto y/o estadio III en este grupo. Existiendo actualmente pautas complementarias de bajo riesgo (p. ej. UFT asociado a Acido Fólico por vía oral), puede plantearse el tratamiento universal de todos los pacientes ajustando la pauta al riesgo de cada enfermo. Los enfermos de esta serie con CCR de bajo riesgo, enfermedad grave asociada o edad muy avanzada se han tratado con esta pauta oral con excelente tolerancia. En esta serie de CRC localizado por otra parte se ha empleado quimioterapia complementaria con triple terapia en 13 pacientes con riesgo muy elevado (estadio IIIC, N₂), sin haberse detectado recaídas.

No se conoce bien si la administración de quimioterapia complementaria ejerce una influencia favorable sobre la duración del intervalo libre en los casos de recaída. La serie de CRC metastático de intervalo parece sugerir que los enfermos tratados con quimioterapia complementaria postoperatoria presentan una mediana de intervalo libre de enfermedad discretamente mas prolongada (20 meses frente a 16 meses en esta serie) y además la tasa de enfermos con intervalos superiores a 2 años es de 39%, mientras que 26% de los no tratados tienen intervalos superiores a 2 años. Este dato contrasta con la parecida tasa de supervivencia desde la aparición de metástasis en la serie de enfermos con intervalo y la serie de enfermos concurrente.

La interdisciplinariedad ha influido en la selección de las pautas de quimioterapia. La quimioterapia paliativa se basa en el principio de eficacia con mínima toxicidad y propone programas secuenciales de quimioterapia, utilizando dobles en asociación con anticuerpos monoclonales para prolongar el tiempo de respuesta. Por otra parte la quimioterapia de inducción se basa en el principio de máxima eficacia con toxicidad tolerable, y en consecuencia modifica la elección del tratamiento (ausencia de bevacizumab preoperatorio, utilización de tripletes, integración de inmunoterapia de mantenimiento, etc.)

Se han producido avances terapéuticos importantes durante el periodo de tiempo que estudian estas series. Cabe señalar entre los más importantes la selección tratamientos basada en genética molecular (k-ras para Cetuximab o Panitumumab); estudio de los polimorfismos de UGT1A1* para la administración de Irinotecan; estudio de genes predictores de la respuesta a la quimioterapia (Timidilato sintetasa); farmacocinética para corregir individualmente la dosis de los fármacos (Oxaliplatino, 5Fluorouracilo, Irinotecan); utilización de la combinación de Mitomicina C, Raltitrexed e Irinotecan en CRC resistente; aplicación de bioterapia de mantenimiento con Cis-retinoico e Interleukina₂; entre otros, son objeto de análisis particulares mas detallados actualmente en vías de realización.

En la Plataforma de Oncología, desde la puesta en marcha de la Unidad de Farmacocinética, se realiza un ajuste individualizado de la dosis de los agentes quimioterápicos en base a un modelo PK/PD no lineal de efectos mixtos en el programa informático NONMEM® (Nonlinear Mixed Effects Modelling, NONMEM VI versión 2.0, ICON, Hanover, MD, USA) cuyos resultados deben ser analizados por separado (70). La presentación de los enfermos con CCR metastático de intervalo muestra factores adversos, con antecedentes patológicos y co-morbilidad grave asociada en 21% de los

enfermos, edad superior a 70 años en 22%, tasa de segunda neoplasia de 12,1% y segundo CCR y pólipo preneoplásico en 6%. Predomina el CCR originario de recto y en estadio III (50%) indicativos de peor grupo pronóstico en el momento del diagnóstico inicial.

En la serie de CCR metastático de intervalo la supervivencia media ha sido de 47,5 meses, siendo la mediana del intervalo desde la primera intervención (17 meses) inferior a la supervivencia media desde la aparición de metástasis (28 meses).

En el CCR metastático de intervalo el enfoque interdisciplinario ha conducido a una mediana de 1,9 procedimientos loco regionales (cirugía y radioterapia) por paciente además de 3,1 líneas de quimioterapia. Los resultados en el CCR metastático concurrente la mediana de procedimientos loco regionales ha sido algo mayor, 2,1 por paciente y 2,2 las líneas de quimioterapia.

La mayor parte de los enfermos con CCR metastático intercurrente o de inicio han recibido la extirpación del tumor primario (92,7%), integrado en un programa interdisciplinario que ha elaborado un recorrido de consolidación de la respuesta y extirpación completa del tumor primario y de las metástasis en caso propicio, cuando ha habido una respuesta tumoral objetiva a la quimioterapia inicial.

Los procedimientos loco regionales empleados en CCR se han descrito en la literatura médica reciente (22, 29, 30) y se consideran actualmente tecnologías en desarrollo disponibles en muchos centros especializados. Las técnicas interdisciplinarias basadas en quimioterapia, radioterapia y resección quirúrgica son relativamente comunes y están disponibles en la mayor parte de hospitales, pero la utilización de técnicas complejas tales como Radioterapia Intraoperatoria, Quimioterapia Intrarterial Hepática, Metastatectomía y Ablación por Radiofrecuencia hepática o pulmonar, Peritonectomía con Hipertermia Peritoneal y Quimioterapia Intracavitaria, necesitan equipos dedicados experimentados y sugieren la conveniencia de su centralización en programas compartidos externalizados (32, 34, 35, 36, 37, 40, 46).

En las dos series metastásicas se ha valorado la influencia de la interdisciplinariedad en la respuesta y supervivencia, y las diferencias entre la utilización de quimioterapia exclusivamente o asociada a otros procedimientos loco regionales de consolidación o rescate y su efecto sobre el beneficio terapéutico y la supervivencia es estadísticamente significativa. Se ha creado el concepto de beneficio terapéutico correspondiente a un intervalo entre dos episodios de progresión tumoral superior a 12 meses. Este concepto permite valorar el resultado en casos donde el intervalo a la progresión tumoral después de un tratamiento ha sido influenciado por una maniobra loco regional que impide valorar la calidad objetiva de la respuesta o la duración de la misma. Con este criterio se ha podido comprobar que aproximadamente una tercera parte de los pacientes con CCR metastático no se benefician del tratamiento, mientras que con las técnicas disponibles actualmente aproximadamente dos terceras partes consiguen prolongar la supervivencia.

El criterio de beneficio terapéutico también puede ser aplicado al intervalo libre de enfermedad después de la quimioterapia complementaria del CCR precoz. La obtención de un intervalo libre de enfermedad superior a 12 meses después de la quimioterapia indica beneficio terapéutico y define a los enfermos quimiosensibles en los que la progresión tumoral puede ser tratada de nuevo con los mismos agentes, mientras que aquellos pacientes con intervalos libres de enfermedad inferiores a 12 meses serían

quimioresistentes. Este criterio tiene que ser comprobado y validado en estudios prospectivos apropiados.

La curva de supervivencia estimada actuarial de Kaplan-Meyer obtenida en enfermos con CCR localizado, incluyendo 46% de enfermos en estadio III, ha sido asimilable a las curvas poblacionales de los registros acreditados para enfermedad precoz en estadio I y II. Globalmente la tasa de curación observada en toda la serie de enfermos con CCR localizado ha sido superior a 80% a 5 años.

Por otra parte, la supervivencia media de las dos series metastáticas es superior a los 27 meses, unos 3-5 meses por encima de las obtenidas con quimioterapia paliativa de última generación incluyendo anticuerpos monoclonales. En estos resultados puede haber un factor de confusión en las series de la literatura porque los enfermos con metástasis rescatados quirúrgicamente después de obtener una respuesta con quimioterapia, por lo general son excluidos del análisis de resultados de la quimioterapia, y evidentemente mejoran los resultados globales cuando se analizan conjuntamente, aunque el porcentaje de dichos casos es muy reducido y difícilmente podría llegar a afectar a la supervivencia media. Por este motivo se propone que la interdisciplinariedad consigue un efecto de citorreducción tumoral que prolonga varios meses la supervivencia media.

Es remarcable que los resultados obtenidos en CCR metastático de intervalo y concurrente son muy similares: parece correcto agruparlos (Figura 5, Tabla 6) porque no hay diferencias apreciables en el manejo o tratamiento y las tasas de respuesta y las curvas de supervivencia son muy similares. Desde la perspectiva de la biología de la enfermedad se puede considerar que el CCR metastático concurrente se diferencia únicamente del cáncer de intervalo en que ha habido un periodo de tiempo de enfermedad silenciosa (intervalo libre de enfermedad) más prolongado, posiblemente superior a 18 meses.

El resultado más clarificador de la eficacia del programa interdisciplinario no se comprueba en la curva de supervivencia, que en sí misma aporta un dato indirecto valioso, sino la tasa de supervivencia libre de recaída a largo plazo, es decir la tasa de curación de los enfermos con CCR metastático.

En las series presentadas de CCR metastático hay 18 enfermos censados libres de enfermedad: 9 enfermos con un seguimiento inferior a 5 años (16+, 28+, 30+, 31+, 37+, 39+, 45+, 45+ y 54+ meses respectivamente) y otros 9 enfermos adicionales con seguimientos entre los 5+ y 10+ años. Hay que destacar que entre los enfermos con CCR metastático potencialmente curado 5 presentaban criterios de resecabilidad (menos de 5 metástasis pulmonares o hepáticas, mientras que 14 presentaban metástasis multiviscerales irresecables. La tasa de curabilidad ha sido de 12,2%, ciertamente modesta, pero debe interpretarse como una aportación preliminar del enfoque interdisciplinario y constituye una referencia de partida para construir una mejor selección de pacientes y procedimientos.

La tasa de muertes tóxicas del CCR metastático de intervalo (6,1%) ha sido relativamente baja, teniendo en cuenta la interdisciplinariedad, que puede acumular los efectos secundarios de la cirugía de consolidación o rescate de las metástasis a los efectos de fatiga y deterioro general causados por la quimioterapia.

Lo mismo cabe decir de la tasa de muertes tóxicas de la serie de CCR metastático concurrente (8,5%), porque, en este caso, se han acumulado más procedimientos loco-regionales que en la serie anterior, al incluirse la resección del tumor primario, el efecto de la consolidación o rescate quirúrgico de las metástasis, además de la quimioterapia sistémica de preparación o inducción de respuesta. No se debe considerar aceptable ninguna tasa de mortalidad iatrogénica, pero el tratamiento del CCR metastático conlleva un alto riesgo de complicaciones nutricionales, infecciosas o vasculares que hacen inevitable el 5% de mortalidad en casos bien seleccionados (60) razón por la cual, en esta serie que recoge enfermos de alto riesgo y sujetos a enfoques radicales interdisciplinarios, obtener una tasa colectiva de mortalidad de (6,3%), debe interpretarse como una posible opción terapéutica válida. En estas series la muerte toxica ha sido debida a fallo cardiaco o PCR de origen cardiopulmonar (3 enfermos), complicaciones postoperatorias (4 enfermos) y aplasia medular con sepsis (6 enfermos).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20.898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2009;27:872-877.
2. Sureda M, Rebollo J, Azinovic I, et al. The Plattform of Oncology, a new Cancer Unit Organization. *J Oncol Practice* (in press).
3. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening.: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112:594-642.
4. Balthazar EJ, Megibow AJ, Hulnick D, Naidich DP. Carcinoma of the colon: detection and preoperative satging by CT. *Am J Roentgenol* 1988; 150:301-306.
5. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th Edition; Springer 2010
6. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised tumor and node categorization for rectal cancer based on surveillance, epidemiology, and end results and rectal pooled analysis outcomes. *J Clin Oncol* 2010;28: 56-263.
7. Gunderson LL, Jessup M, Sargent DJ, et al. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol* 2010;28: 264-271.
8. Lievre A, Bachet JB, Boige V, et al. K-ras mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with Cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-379.
9. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from Cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-1765.
10. Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM, et al. Mutations in KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4217-4219.
11. Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(35):5924-5930.
12. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;27:3981-3986.
13. Halvarsson B, Anderson H, Domanska K, et al. Clinico-pathologic factors identify sporadic mismatch repair-defective colon cancers. *Am J Clin Path* 2008;129:238-244.
14. Cunningham JM, Christensen ER, Tester DJ, et al. Hypermethylation of the hMLH1 promoter in colon cancer with microsatellite instability. *Cancer Res* 1999;58:3455-3460.
15. Hurwitz H, Feherenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342.
16. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor-prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): A randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:143–152.
17. Mani S. *UGT1A1* Polymorphism Predicts Irinotecan Toxicity: Evolving Proof. *AAPS PharmSci*. 2001; 3 (3):1.

18. DiPaolo A, Lencioni M, Amatori F, et al. 5-Fluorouracil Pharmacokinetics Predicts Disease-free Survival in Patients Administered Chemotherapy for Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:2749-2755.
19. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer. 2004 and beyond. *J Clin Oncol* 2004;54:295-308.
20. Cohen AM. Surgical considerations in patients with cancer of the colon and rectum. *Semin Oncol* 1991; 18:381-387.
21. West NP, Hohenberger W, Weber K, et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncological superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010; 28:272-278.
22. Lehnert T; Methner M; Pollok A; Schaible A; Hinz U; Herfarth C. Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients. *Ann Surg.* 2002 Feb;235(2):217-25.
23. Saha S, Van A, Beutler T, et al. Sentinel lymph mapping techniques in colorectal cancer. *Semin Oncol* 2004;31:374-381.
24. Bertagnolli M, Miedema B, Redston M et al. Sentinel node staging of resectable colon cancer: results of a multicenter study. *Ann Surg* 2004;240:624-628.
25. Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R, et al. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer 4resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16:CD003432.
26. Bonjer HJ, Hop WC, Nelson H, et al. Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: a meta-analysis. *Arch Surg* 2007;142:298-303.
27. Wagman LJ. Laparoscopic and open surgery for colorectal cancer: reaching equipoise? *J Clin Oncol* 2007;25:2996-2998.
28. Wishner JD, Baker JW, Jr., Hoffman GC, et al. Laparoscopic assisted colectomy. The learning curve. *Surg Endosc* 1995;19:51-56.
29. Govindarajan A, Coburn NG, Kiss A, et al. Population-based Assessment of the Surgical Management of Locally Advanced Colorectal Cancer. *JNCI* 2009;98:1474-1481.
30. Bosset JF, Colette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-1123.
31. Poultides GA, Servais GL, Saltz LB, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol* 2009;27:3379-3384.
32. Elias D, Liberale G, Vernerey D, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol* 2005;12:900-909.
33. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1261-1268.
34. Gleisner AL, Choti MA, Assumpcao L, et al. Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation and combined resection-radiofrequency ablation. *Arch Surg* 2008;143:1204-1212.
35. Wong SL, Mangu PB, Choti MS, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review of radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:493-508.
36. Kemeny NE, Gonen M. Hepatic arterial infusion after liver resection. *N Engl J Med* 2005;352:734-735.
37. Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Ibtahim SM, et al. Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. *Cancer* 2009;115:1849-1858.
38. Vauthey JN, Zorzi D, Pawlik TM. Making unresectable hepatic colorectal metastases resectable-does it work? *Semin Oncol* 2005;32 (suppl9):S118-122.

39. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE, et al. Neoadjuvant chemotherapy before liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:2038-2048.
40. De Jong MC, Mayo SC, Pulitano C, et al. Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastases. Results from an international multi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg* 2009;13:2141-2151.
41. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria of colorectal liver metastases. *Oncologist* 2008;13:1311-1319.
42. Blichnik AJ, Poston G, Adam R, Chopti MA. Prognostic variables for resection of colorectal cancer hepatic metastases: an evolving paradigm. *J Clin Oncol* 2008;26:5230-5231.
43. Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:699-704.
44. Bouchard P, Efron J. Management of recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2009;17:1343-1356.
45. Pawlik TM, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA. Pelvic exenteration for advanced pelvic malignancies. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:612.
46. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology. *Ann Surg Oncol* 2007;14:128-133.
47. Ander T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109-3116.
48. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al: Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: Results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 25:2198-2204, 2007.
49. Des Guetz G, Uzzan B, Morere JF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for patients with nonmetastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 20;1:CD007046.
50. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSAPB R-03. *Clin Oncol* 2009;27:5124-5130.
51. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-2704.
52. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al. Randomised phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3117-3125.
53. Wolmark N, Yothers G, O'Connell MJ, et al. A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon. Results of NSABP C-08 (abstract). *J Clin Oncol* 2009;27 (suppl): Abstrac LBA4.
54. Alberts SR, Sargent DJ, Smyrk TC, et al. Adjuvant mFOLFOX6 with or without cetuximab (Cmab) in KRAS wild-type (WT) patients (pts) with resected stage III colon cancer (CC): Results from NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147. *J Clin Oncol* 2010; 28 (suppl; Abstr CRA3507).
55. Petrelli N, Herrera J, Rustum Y, et al. A prospective randomized trial of 5-Fluorouracil versus 5-fluorouracil and high-dose leucovorin versus 5-fluorouracil and methotrexate in previously untreated patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1987;1559-1565.

56. De Gramont A, Louvet C, Andre T, Tournigand C, Krulik M. A review of GERCORD trials of bimonthly leucovorin plus 5-fluorouracil 48-h continuous infusion in advanced colorectal cancer: evolution of a regimen Groupe d'Etude et de Recherche sur les Cancers de l'Ovarie et Digestifs (GERCOD). *Eur J Cancer* 1998;34:619-626.
57. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000 Jan;18(1):136-47.
58. Koopman M, Antonini NF, Douma J et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): A phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:135-142.
59. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI versus FOLFIRI as first line treatment in metastatic colorectal cancer: a randomized multicentre phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group. *Brit J Cancer* 2006;94:798-805.
60. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25:1670-6.
61. Chibaudel B, Manidrault-Goebel F, Lledo F, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer?. The GERCOR OPTIMOX-2 study. *J Clin Oncol* 2009;27:5727-5733.
62. Hocht HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE study. *J Clin Oncol*, 2008;26:4697.
63. Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: the CRYSTAL experience. *J Clin Oncol* 2008;26:Suppl:15S. abstract.
64. Bokemeyer C, Bodarenko I, Makhson A, et al. Cetuximab plus 5FU/FA/Oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 in the first-line treatment of metastatic colorectal (mCRC): OPUS, a randomized phase II study.
65. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, Bevacizumab and Cetuximab, in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:563-572.
66. Siena S, Tabernero J, Burkes RL, et al. Phase III study (PRIME/20050203) of panitumumab (pmab) with FOLFOX compared with FOLFOX alone in patients (pts) with previously untreated metastatic colorectal cancer (mCRC): Pooled safety data. *J Clin Oncol* 2008;26 (May 20 suppl); abstr 4034.
67. Hochster HS, Grothey A, Childs B: Use of calcium and magnesium salts to reduce oxaliplatin-related neurotoxicity. *J. Clin. Oncol* 2007;25:4028a-4029a,
68. Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL Randomized Phase II Trial of Cetuximab, Bevacizumab, and Irinotecan Compared With Cetuximab and Bevacizumab Alone in Irinotecan-Refractory Colorectal Cancer: The BOND-2 Study. *J Clin Oncol*, Vol 25, No 29 (October 10), 2007: pp. 4557-4561.
69. Recchia F, Saggio G, Cesta A. et al. Phase II study of interleukin-2 and 13-cis-retinoic acid as maintenance therapy in metastatic colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2007;56:699-708.

70. Beal SL, Sheiner LB, Boeckman AJ (eds) (1989-2006) NONMEN users guides. ICON Development Solutions, Ellicott City.