

TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER DE COLON

Alfredo Carrato Mena

Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Elche. Elche

INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon y recto representa la cuarta causa de mortalidad por cáncer⁽¹⁾. La edad es uno de los factores clínicos de riesgo más importantes. El tener más de 50 años es un factor de riesgo para el desarrollo de pólipos. A partir de entonces, la incidencia de cáncer colorrectal aumenta progresivamente con la edad para ser máxima durante la 8ª década de la vida.

La cirugía es la parte más importante del tratamiento curativo del cáncer de colon y la calidad del tratamiento quirúrgico no puede ser sustituida por ningún otro tratamiento, incluida la quimioterapia. Aunque la mayoría de los pacientes son intervenidos quirúrgicamente, aproximadamente la mitad de los que son tratados con intención curativa, morirán por recaída de su cáncer. El porcentaje de pacientes con metástasis a distancia tras cirugía aumenta conforme el estadio es más avanzado.

El pronóstico pues, depende fundamentalmente del estadio anatomopatológico. Un tercio de los pacientes intervenidos son estadios TNM II y otro tercio son estadios III. Se precisa un mínimo de 12 ganglios para estadificar correctamente la N. En la **tabla 1** podemos ver la supervivencia de los distintos estadios de cáncer de colon según su historia natural, datos obtenidos del *Surveillance, Epidemiology and End Results Program* (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de Norteamérica (NCI), durante los años 1973-87, sobre un total de 111.110 pacientes.

Tabla 1: Cáncer colorrectal: estadificación patológica (pTNM) y supervivencia.

PTNM (DUKES')	SUPERV. A 5 AÑOS (%)	SUPERV. A 10 AÑOS (%)
0-I (A)	> 90	85
II (B)	75-85	70
III (C)	45-65	40
IV (D)	7	< 5

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ADYUVANTE

El tratamiento adyuvante del cáncer de colon, definido como el que se aplica al paciente sin evidencia de enfermedad residual tras cirugía con intención curativa, representa un beneficio firmemente establecido para un determinado grupo de pacientes, los de estadio III de la UICC, alargando el intervalo libre de enfermedad y prolongando su supervivencia^(2,3,4,5,6,7,8).

Los esquemas de quimioterapia incluyen 5-fluorouracilo (5-FU) endovenoso rápido y ácido folínico (LV) semanal (régimen Roswell Park) o de 5 días consecutivos cada 4 semanas (régimen de la Clínica Mayo). En Europa, la administración de 5-FU±LV en infusión continua (i.c.) (esquemas del TTD, de Gramont, A10) ha sustituido a la endovenosa rápida en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. Un meta-análisis con seis ensayos aleatorizados que incluyó 1219 pacientes y comparó el 5-FU en bolus con el 5-FU en i.c. en el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado, analizando por intención de tratar, sin exclusión de pacientes, observó que

el 5-FU en i.c. era superior al 5-FU en bolus en términos de respuesta tumoral y de supervivencia, aunque la diferencia observada en supervivencia era escasa^(9,10). El tratamiento con altas dosis de 5FU en i.c. en el contexto de la adyuvancia es un hecho en muchos Centros. Se ha aceptado como tratamiento estándar en los ensayos clínicos fase III MOSAIC y PETACC-3 cuyo reclutamiento ya ha finalizado. Los resultados de uno de los ensayos fase III en adyuvancia de colon que ha comparado los esquemas de 5FU altas dosis en infusión continua con 5FU i.v. bolus, han mostrado una supervivencia similar, con una toxicidad menor⁽¹¹⁾.

El Grupo Cooperativo Español para el Tratamiento de los Tumores digestivos (TTD) ha iniciado junto con el FFCD francés y el AIO alemán, un ensayo clínico fase III en adyuvancia de estadios III (PETACC - 2), que compara el brazo control (esquema de la Clínica Mayo) con el brazo experimental de altas dosis de 5-FU en i.c. que comprende, bien el esquema del TTD (5-FU 3.5gr/m²/semana en i.c. de 48 horas), el del grupo alemán (5-FU 2.6 gr/m²/24 horas/semanales más LV 500 mg/m²) o bien el del grupo francés (LV 200 mg/m² más 5-FU 400 mg/m² i.v. bolus más 5-FU 600 mg/m² en i.c. de 22 horas durante dos días, cada 2 semanas), todos aplicados durante 6 meses. La hipótesis de trabajo es de superioridad en tiempo a la progresión y supervivencia para el brazo experimental. Ya se han reclutado 1.300 pacientes de un total calculado de 1.600.

NUEVOS FÁRMACOS

La reciente incorporación del Irinotecán (CPT-11), del Oxaliplatino (OHLP) y de las fluopirimidinas orales (capecitabina y UFT) al arsenal terapéutico, ha incrementado la eficacia del tratamiento de la enfermedad avanzada. Su utilización en el tratamiento adyuvante ha sido motivo de ensayos clínicos fase III multicéntricos cuyo reclutamiento ya ha finalizado y cuyos resultados de eficacia todavía no son conocidos. Se han comparado esquemas de 5FU en i.c. ± CPT-11 u Oxaliplatino (PETACC-3, MOSAIC) y capecitabina con el esquema de 5FU i.v. bolus de la Clínica Mayo (X-ACT). Se ha planeado iniciar estudios de adyuvancia con la combinación de capecitabina e irinotecán u oxaliplatino comparados con un esquema estándar de 5FU i.v. bolus. Podrían iniciarse en breve, si los resultados preliminares de eficacia del MOSAIC, que probablemente se hagan públicos durante este año 2003, fuesen negativos.

Otro estudio que se iniciará en los próximos meses es el PETACC-5 que compara, en estadios III, el tratamiento adyuvante estándar (5FU iv bolus o en i.c.) ± celecoxib (400 mg/12h) durante 3 años, en un ensayo randomizado, doble ciego, con placebo.

Todos los ensayos clínicos de adyuvancia del cáncer de colon iniciados en los últimos años requieren la obtención de muestras biológicas (tumor y sangre periférica) para lograr una mejor interpretación de los resultados y un conocimiento más profundo de la biología del tumor.

INMUNOTERAPIA

Con el desarrollo de anticuerpos monoclonales contra antígenos tumorales específicos se inició el tratamiento postquirúrgico mensual, durante 5 meses, con el anticuerpo monoclonal edrecolomab o panorex, dirigido contra el antígeno 17-1A (una glicoproteína expresada en la superficie celular de las células epiteliales normales y neoplásicas) que inducía citotoxicidad celular mediada por el anticuerpo. Fue administrado a 90 pacientes con cáncer colorrectal Dukes' C y comparado con un grupo control, sin tratamiento, de 76 pacientes. Redujo la mortalidad en un 30% (p=0.04) y disminuyó la recaída tumoral en un 27% (p=0.03), tras un seguimiento medio de 5 años^(12,13). Como el mecanismo de acción y la toxicidad observadas (síntomatología gastrointestinal moderada, febrícula, astenia y reacciones anafilácticas que no requirieron ingreso hospitalario) eran distintas de las del 5-FU, se diseñaron dos estudios fase III en cáncer de colon, uno en Europa y otro en América, en los que se trataban los pacientes con 5FU, 5FU+panorex o panorex solo. Comunicados recientemente los resultados de ambos, el estudio europeo resultó negativo⁽¹⁴⁾ y el americano positivo⁽¹⁵⁾ para diferencias significativas en supervivencia.

El edrecolomab está siendo estudiado en Norteamérica como monoterapia en la adyuvancia de estadios II de cáncer de colon.

Se han llevado a cabo estudios con vacunas de células tumorales. Un ensayo de adyuvancia en cáncer colorrectal utilizó una vacuna de células tumorales autólogas más BCG en pacientes con estadios II y III de la UICC, y logró demostrar un aumento estadísticamente significativo en el ILE y en la supervivencia de los pacientes vacunados con respecto a los controles ^(16,17,18). Una de las limitaciones para poder desarrollar estos ensayos y para poder generalizar este tipo de tratamiento es la dificultad para conseguir suficiente cantidad de células tumorales viables para la preparación de la vacuna.

ESTADIOS II

Es motivo de debate si está indicado o no, el tratamiento adyuvante para los pacientes con estadio II, en los que el riesgo de recidivas es menor y por tanto el beneficio absoluto del tratamiento. La mayoría de los estudios han sido realizados con un diseño inadecuado y un número insuficiente de pacientes o de seguimiento, como para valorar el efecto del tratamiento quimioterápico sobre los mismos.

Los resultados obtenidos del conjunto de 4 estudios de adyuvancia del NSABP en los que había un total de 1.567 pacientes Dukes' B y 2.254 pacientes Dukes' C, concluyeron que los pacientes con estadio B de Dukes obtenían cuando menos el mismo beneficio que los pacientes estadio C con el tratamiento quimioterápico adyuvante y que por tanto debería ofrecérseles dicho tratamiento ⁽¹⁹⁾. Sin embargo, el resultado a los 5 años del tratamiento de los pacientes con estadio II del ensayo IMPACT, no ha demostrado diferencia alguna en la supervivencia ⁽²⁰⁾.

Además del estadio, existen otros factores con posible valor pronóstico para la supervivencia que no deberían influir en la indicación de tratamiento adyuvante, determinado por la invasión ganglionar (estadios III), pero en el estadio II pueden ayudar a seleccionar un subgrupo de alto riesgo de recidiva. Se consideran de pronóstico adverso los T4, los que se presentan con oclusión intestinal, los que tienen un grado de diferenciación G3 o G4, invasión linfática, vascular o perineural en el estudio anatomopatológico o niveles elevados de CEA en el momento del diagnóstico.

Algunos marcadores moleculares, como la pérdida de heterocigosidad de 18q se ha considerado de mal pronóstico ⁽²¹⁾ y la presencia de alteraciones en los genes de reparación del DNA (MMR), una vía patogénica distinta, de buen pronóstico ⁽²²⁾.

TRATAMIENTO ADYUVANTE EN EL ANCIANO

Los ensayos clínicos de adyuvancia tienen como límite de edad los 70-75 años por lo que el grupo de pacientes mayores de 70 años está siempre infrarrepresentado. Un estudio de la supervivencia de varios ensayos clínicos de adyuvancia, fase III, de cáncer de colon, con 3.351 pacientes demostró una reducción del riesgo de muerte del 24% (HR 0.76, 95% CI 0.68-0.85) sin un aumento de la toxicidad del 5-FU en los pacientes ancianos, aunque solo había un 15% de pacientes mayores de 70 años ⁽²³⁾. Otro estudio no aleatorizado, poblacional de 3.357 pacientes intervenidos quirúrgicamente de cáncer de colon estadio III, comparó la mortalidad de los pacientes que recibieron 5-FU adyuvante con la de los que no lo recibieron. La edad media de los dos grupos fue de 74.4 años. Concluyeron que el beneficio observado en los ensayos clínicos de cáncer de colon se evidenciaba igualmente en los ancianos con estadio III. Que este beneficio no disminuía con la edad de los pacientes. A los 5 años del diagnóstico hubo un 52% de pacientes tratados vivos (95% CI 49.6%-55.6%) y un 40.7% de los no tratados (95% CI 38.1%-43.4%). El 5-FU redujo el riesgo de muerte en un 27% (HR 0.73, 95% CI 0.65-0.82) ⁽²⁴⁾. Similares resultados se observaron en cáncer de recto, estadio III (HR 0.71; 95% CI 0.56-0.90) en otro estudio observacional de 1807 pacientes mayores de 65 años ⁽²⁵⁾.

Esquemas de combinación (5-FU / LV / oxaliplatino) en adyuvancia (estudio MOSAIC) han demostrado una incidencia de toxicidades clínica y hematológica severas prácticamente igual que la de la infusión continua de 5-FU. Fue la diarrea el único parámetro que mostró diferencias significativas ⁽²⁶⁾.

La edad por sí sola no debe ser un factor limitante de la indicación de tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer colorrectal que puedan beneficiarse del mismo pues puede no reflejar su reserva funcional y su expectativa de vida. El estudio de los pacientes ancianos mediante el *Comprehensive Geriatric Assessment* ⁽²⁷⁾ permite identificar pacientes frágiles, problemas médicos o sociales que contraindiquen el tratamiento y otros detalles que ayudan a minimizar las complicaciones del mismo. Las personas mayores que no dependen de otros para el desarrollo de sus actividades diarias, en ausencia de comorbilidad y síndromes geriátricos, son candidatas a recibir tratamiento adyuvante estándar de cáncer de colon y recto. Su participación en ensayos clínicos es necesaria para definir mejor el tratamiento más apropiado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boring CC, Dquires TS, Tong T, et al. Cancer Statistics. *Cancer J Clin* 1993;43:7.
2. Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, et al. Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. *J Clin Oncol* 1989; 7:1447.
3. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon cancer. *N Engl J Med* 1990; 322:352.
1. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444-1450.
4. Woolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from NSABP C-03 protocol. *J Clin Oncol* 1993;11:1879.
5. Moertel CG, MacDonald JS. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995;122:321.
6. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995;345:939.
7. O'Connell M, Maillard JA, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(1):246.
8. Van Cutsem E, Dicato M, Wils J, et al. adjuvant treatment of colorectal cancer (current expert opinion derived from the Third International Conference: Perspectives in Colorectal Cancer, Dublin 2001) *Eur J Cancer* 2002;38:1429-1436.
9. Rougier P, Buyse M, Ryan L, et al. Meta-analysis of all trials comparing intravenous bolus administration to continuous infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16: 267a (abstr #946).
10. Piedbois P, Buyse M. Recent meta-analyses in colorectal cancer. *Curr Opin Oncol* 2000;12:362-367.
11. Andre T, Colin P, Louvet C, et al. Phase III trial (GERCOR C96.1) comparing bimonthly LV5FU2 to monthly 5-FU-leucovorin high dose (LV hd) in patients with Dukes B2 and C colon cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:133a (abstr 529).
12. Riethmüller G, Schneider-Gaedicke E, Schilmok G, et al. Randomised trial of monoclonal antibody for adjuvant therapy of resected Dukes' C colorectal carcinoma. *Lancet* 1994;343:1177.
13. Riethmüller G, Holz E, Schilmok G, et al. Monoclonal antibody (MAB) adjuvant therapy of Dukes' C colorectal carcinoma: 7 year update of a prospective randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15:444 (abstr #1385).
14. Punt CJ, Nagy A, Douillard JY, et al. Edrecolomab alone or in combination with fluorouracil and folinic acid in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: a randomised study. *Lancet* 2002;360:671-677.
15. Fields ALA, Keller AM, Schwartzberg L, et al. Edrecolomab (17-1A antibody) (EDR) in combination with 5-fluorouracil (FU) based chemotherapy in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: results of a randomised north American phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:128a (abstr #508).
16. Hoover HC, Brandhorst JS, Peters LC, et al. Adjuvant active specific immunotherapy for human colorectal cancer: 6.5-year median follow-up of a phase III prospectively randomized trial. *J Clin Oncol* 1993;11:390.
17. Vermoken JB, Claesen AME, Gall HE, et al. Randomized phase III trial of active specific immunotherapy (ASI) versus control in patients with Duke's B2, B3, or C Colon Cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15:201 (abstr #444).
18. Harris J, Ryan L, Adams G, et al. Survival and relapse in adjuvant autologous tumor vaccine therapy for Dukes' B and C colon cancer. *Est 5283. Proc Am Soc Clin Oncol* 1994;13:294 (abstr #955).
19. Mamounas EP, Wieland S, Wolmark N, et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: Results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03 and C-04). *J Clin Oncol* 1999;17:1349.

20. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1356.
21. Jen JK, Piantadosi S. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;331:213.
22. Peltomaki P. Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1174-1179.
23. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001;345:1091-1097
24. Iwashyna TJ, Lamont E. Effectiveness of adjuvant fluorouracil in clinical practice: A population-based cohort study of elderly patients with stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3992-3998.
25. Neugut AI, Fleischauer AT, Sundararajan V, et al. Use of adjuvant chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer among the elderly: a population-based study. *J Clin Oncol* 2002;20:2643-2650.
26. Tabah-Fisch I, Maindrault-Goebel F, Benavides M, et al. Oxaliplatin /5-FU / LV is feasible, safe and active in elderly colorectal cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:140a (abstr 556).
27. Balducci L, Extreman M. Management of the frail person with advanced cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;33:143-148.