

Factores pronósticos del cáncer colorrectal

Betés Ibáñez M, Muñoz Navas M. Factores pronósticos del cáncer colorrectal. An Med Interna (Madrid) 2008; 25: 317-320.

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tumores malignos más frecuentes en el mundo occidental, constituyendo la segunda causa de muerte por cáncer. Se considera que la posibilidad de que un individuo con riesgo promedio padezca cáncer colorrectal durante su vida es del 6%. En la Unión Europea, la incidencia y mortalidad del CCR es de 58/100.000 y 30/100.000 por año, respectivamente (1). En España se estima que 21.000 casos son diagnosticados cada año, y se producen anualmente unas 11.900 defunciones (2). Además, existe una tendencia temporal ascendente, con un incremento medio de 2,6% en hombres, sin modificaciones desde 1975, y del 0,8% anual en mujeres (2).

Dadas las elevadas tasas de incidencia y mortalidad que presenta el CCR, es muy importante poder determinar los factores que influyen en su pronóstico, especialmente en los pacientes que han sido operados con intención curativa. En este número de la revista se incluye un artículo (3) que evalúa el significado pronóstico de la existencia de lesiones colónicas sincrónicas en los pacientes con CCR.

Es un dato bien conocido que los pacientes con CCR pueden tener más de una lesión maligna en el colon o recto en el momento del diagnóstico inicial (carcinoma sincrónico, definido como la existencia de 2 o más tumores primarios separados entre sí por mucosa colónica normal). La incidencia de CCR sincrónico oscila según series entre el 2,3 y el 12,4% (4,5), situándose en la mayoría de las series entre el 4 y el 5% (6,7). La incidencia de pólipos benignos en pacientes con cáncer de colon oscila entre el 12 y el 62% en los pacientes con cáncer único y del 57 al 86% en pacientes con CCR sincrónicos (8). La mayor prevalencia de adenomas en los pacientes con CCR múltiple ha llevado a algunos autores a considerar que en los pacientes con cáncer colorrectal múltiple, toda la mucosa colónica es inestable y por lo tanto exhibe un riesgo mayor de transformación maligna (4). En el trabajo de Borda (3) las cifras de lesiones sincrónicas se encuentran en el límite superior de las tasas referidas en la literatura (7,6% de carcinomas sincrónicos y en todos ellos se detectó algún adenoma sincrónico). La primera conclusión que surge a partir de estos datos es que conviene diagnosticar estas lesiones sincrónicas en el estudio preoperatorio, especialmente los cánceres, ya

que si pasan desapercibidas, se manifestarán como cánceres metacrónicos en el seguimiento, generalmente con estadios avanzados que ensombrecen el pronóstico. El diagnóstico de tumores sincrónicos puede además modificar el tipo de cirugía previamente planificada(9). Por este motivo, todas las guías de práctica clínica (10-12) recomiendan realizar una exploración completa del colon en el periodo preoperatorio, si es posible mediante colonoscopia. En los casos con cáncer obstructivo que impide el paso del endoscopio, es aceptable realizar exploraciones alternativas, como la colonoscopia virtual incluso el enema opaco. En estos casos se aconseja completar el estudio mediante colonoscopia, bien en el tiempo intraoperatorio o en los 3-6 meses siguientes a la resección, de forma que se puedan detectar y tratar adecuadamente las posibles lesiones sincrónicas.

Aunque el CCR sincrónico ha sido reconocido como una entidad clínica significativa, sus características clínicas y patológicas, y su influencia en el pronóstico de los pacientes son temas todavía controvertidos (13-15). En el trabajo de Borda (3) se observa que el grupo con cáncer sincrónico mostró una mayor tasa de mortalidad (35,7 frente a 14,4%), una mayor progresión tumoral posterior (39,3 *versus* 19,5%), y una mayor tendencia a la recidiva (10,7 *versus* 3,5%). Aunque algunos pacientes con lesiones sincrónicas tienen una predisposición genética subyacente, como la poliposis adenomatosa familiar o el cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis o síndrome de Lynch, estas entidades sólo ocurren en el 2-3% de todos los cánceres diagnosticados en la población general. El resto se desarrollan en sujetos no pertenecientes a grupos de alto riesgo, considerándose esporádicos (12).

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección para más de 2/3 de los cánceres colorrectales no metastásicos, y la herramienta más útil para establecer el pronóstico de la enfermedad es el estudio anatomopatológico de la pieza resecada. Sin embargo, tras una resección potencialmente curativa de un cáncer colorrectal localizado, entre un 30 y un 50% de los pacientes presentarán recidiva en los 5 años siguientes al tratamiento inicial, preferentemente con metástasis a distancia, aunque también como recurrencias loco-regionales o lesiones colorrectales metacrónicas (16). Se considera que estas recaí-

das podrían ser debidas a enfermedad micro-metastásica ya presente en el momento de la cirugía. Nuestro conocimiento sobre las micro-metástasis es muy limitado. No se han demostrado formalmente y no existe una definición funcional de las mismas. Sin embargo, es cierto que la quimioterapia adyuvante, generalmente consistente en 6 meses de tratamiento con los mismos agentes que los usados en la enfermedad metastásica, iniciados en los dos primeros meses tras la cirugía, es efectiva, consiguiéndose una mejoría de la supervivencia de un 33% (17). En un estudio amplio con más de 3.000 pacientes con CCR en estadios II y III (18), aunque el beneficio de este tratamiento se mantuvo en todos los grupos, la reducción de la recurrencia y muerte fue significativamente superior en el grupo con ganglios positivos. La estratificación de los pacientes de acuerdo a la afectación ganglionar, consigue separar grupos de muy diferente riesgo. El sistema TNM, definido por la AJCC (American Joint Committee on Cancer), es el sistema de estadificación más usado y se basa en la profundidad de invasión tumoral de la pared intestinal, la extensión de la afectación ganglionar y la presencia de metástasis a distancia. A medida que el estadio aumenta de I a IV, la supervivencia a 5 años desciende desde mayor de 90% a menos del 10% (18-20).

En los últimos años se están acumulando datos que indican que la invasividad local y la capacidad de extenderse a órganos a distancia pueden estar determinadas por diferentes genes. En el cáncer de mama se ha mostrado que la marca molecular para la diseminación a distancia del tumor primario puede darse en pacientes sin afectación ganglionar (21). En el futuro, es probable que la valoración del riesgo y por tanto la elección de tratamiento adyuvante, este influenciado por el perfil molecular del tumor y el genotipo del paciente (22).

La clasificación molecular del cáncer colorrectal es un campo en continuo desarrollo. A medida que comprendemos mejor la carcinogénesis colorrectal, se van incorporando nuevos conocimientos en el sistema de clasificación. En general, se han reconocido dos tipos principales de inestabilidad genómica como mecanismos alternativos en la carcinogénesis colorrectal. El más frecuente, la inestabilidad cromosómica (chromosomal instability, CIN), ocurre en un 65-70% de los CCRs esporádicos. Se caracteriza por la presencia de múltiples cambios estructurales o numéricos en los cromosomas de las células tumorales, que se traduce en el hallazgo de aneuploidía o poliploidía. En diversos estudios se ha valorado la relación entre la inestabilidad cromosómica y el pronóstico del CCR. Aunque en una mayoría de estudios los casos CIN+ se asocian a un peor pronóstico, este hallazgo no ha sido universal, ni siempre significativo, por lo que hasta ahora se ha considerado que no aportaba información pronóstica adicional con respecto a lo conseguido mediante la estadificación tradicional anatomopatológica. Sin embargo, en un metanálisis reciente se concluye que el fenotipo CIN+ se asocia a un peor pronóstico y permite estratificar a los pacientes con CCR más allá de la estadificación anatomopatológica (23). Según este metanálisis, el fenotipo CIN+ influye en la evolución de pacientes con CCR en estadios II y III, independientemente del tratamiento quimioterápico recibido, siendo más difícil determinar el efecto en estadios I y IV debido al menor número de pacientes en estos grupos. La otra forma de inestabilidad genómica es la inestabilidad de microsatélites (MSI), que ocurre en un 10-15% de los CCRs esporádicos. Diversos estudios han evaluado el pronóstico de los pacientes con CCR según

cual fuera el tipo de inestabilidad genómica detectada en sus tumores. En un metanálisis reciente que incluye más de 7500 pacientes se demuestra que los tumores MSI+ tienen un pronóstico mejor que los MSI- (24). En la última guía clínica de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, 2006) se aconseja investigar el estado MSI en el CCR (25). Sin embargo, es conveniente tener en cuenta que los fenotipos CIN+ y MSI+ no son mutuamente excluyentes. En torno a un 25% de CCR son CIN y MSI negativos, y existen algunos escasos casos CIN+ y MSI+ (26-29). No existen hasta ahora estudios que evalúen la posible interacción entre ambos fenotipos. Además, existe otra forma de inestabilidad genómica, el fenotipo metilador de islas CpG (CIMP), que también puede implicar diferencias en pronóstico. En esta vía carcinogénica, la hipermetilación de islotes CpG en regiones promotoras de diversos genes causa el silencio transcripcional y reduce la expresión de la proteína correspondiente.

Actualmente se está evaluando en un estudio prospectivo la utilidad pronóstica de la estratificación de los pacientes con CCR en estadio II según la pérdida de heterocigosidad para el cromosoma 18q (indicativo de fenotipo CIN+) y la inestabilidad de microsatélites. Se espera tener resultados de este estudio a principios del 2010 (30). Mientras tanto, están emergiendo otros marcadores en el campo de la investigación, incluyendo la detección de células tumorales circulantes por métodos moleculares (31) cuyo papel en la carcinogénesis colorrectal habrá que definir en un futuro.

Las neoplasias sincrónicas en el mismo órgano y en el mismo individuo permiten contar con un modelo único para estudiar el proceso de carcinogénesis en varias fases. Estas neoplasias sincrónicas aparecen en relación con factores etiológicos muy similares o idénticos, tanto genéticos como ambientales (32). Algunos estudios que han evaluado las mutaciones de los genes APC, Ki-ras y p53 (relacionadas con el fenotipo CIN) en lesiones colorrectales sincrónicas han mostrado que las neoplasias colorrectales sincrónicas presentan frecuentemente anomalías moleculares diferentes, sugiriendo que estos tumores tienen orígenes clonales diferentes (33-35). Otros estudios han investigado la proporción de tumores MSI+ en pacientes con CCR sincrónicos, y en la mayoría de las series esta proporción es mayor en los pacientes con lesiones sincrónicas que en los casos con cánceres únicos, una vez excluidos los pacientes que cumplían criterios de Ámsterdam o presentaban mutaciones en los genes MMR (36-40). Además algunos autores (41) observaron concordancia en cuanto a la inestabilidad de microsatélites entre los tumores sincrónicos del mismo individuo (62% MSS, 25% MSI, solo 13% tenían ambos tipos), sugiriendo que los tumores en pacientes con CCR sincrónico se desarrollan preferentemente a partir de la misma vía carcinogénica, probablemente como resultado de determinados factores ambientales y/o susceptibilidad genética. También se ha estudiado la metilación de islas CpG en múltiples promotores en CCR sincrónicos (32), observando que algunos tumores sincrónicos muestran patrones de metilación discordantes mientras otros muestran patrones similares, lo cual indica que las alteraciones epigenéticas en los CCR sincrónicos pueden producirse tanto de forma aleatoria como no aleatoria, en relación con unos mismos factores etiológicos.

Los estudios que han evaluado el significado pronóstico de los CCR sincrónicos (5,13,15,42-48) son pocos, no recientes, la mayoría con escaso número de pacientes, presentan

resultados discordantes, y muy probablemente incluyen a grupos de pacientes heterogéneos desde el punto de vista molecular. Todos estos factores pueden explicar que se obtengan conclusiones estadísticas paradójicas. Dado que el CCR no parece obedecer a una única mutación o alteración génica, sino que pueden coexistir, en el mismo paciente, varias de ellas, resulta lógico suponer que el pronóstico y la evaluación del paciente puede variar dependiendo de las mutaciones o alteraciones que se detecten.

La última década ha sido testigo de un importante avance en el conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares responsables del desarrollo y diseminación del cáncer colorrectal. Sin embargo, estos avances básicos no se han traducido en aplicaciones clínicas, y la mayoría de nuestras decisiones terapéuticas siguen basadas en las clasificaciones más descriptivas, basadas en la morfología e histopatología del tumor. El desarrollo de nuevas tecnologías permite albergar esperanzas en cuanto a la posibilidad de mejorar la clasificación y estadificación del CCR, establecer un pronóstico más preciso, prede-

cir la respuesta a la quimioterapia y desarrollar intervenciones terapéuticas a medida. Sin embargo, para poder entender clínicamente la complejidad de los tumores que se va descubriendo con las nuevas tecnologías, son necesarias redes colaborativas amplias que incluyan suficiente número de pacientes y el trabajo conjunto de científicos básicos y clínicos. De esta forma, el mayor conocimiento del proceso de la carcinogénesis permitirá establecer marcadores pronósticos efectivos y con resultados reproducibles en la práctica habitual, e identificar subgrupos con diferente pronóstico dentro de los pacientes con neoplasias múltiples del colon.

M. BETÉS IBÁÑEZ, M. MUÑOZ NAVAS

Servicio de Digestivo. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona

Bibliografía

- Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 7-33.
- López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez-Gómez B. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe sobre la salud de los españoles. Cáncer. Información disponible a diciembre de 2003. Disponible en: www.ce.isciii.es/cancer/salud-cancer-2003.pdf;2003.
- Borda A, Martínez-Peñuela JM, Muñoz Navas M, Prieto C, Betés M, Borda F. Análisis de la posible influencia de las lesiones sincrónicas en el pronóstico del cáncer colorrectal reseccionado. *An Med Interna (Madrid)* 2008; 25: 321-324.
- Cunliffe WJ, Hasleton PS, Tweedle DE, Schofield PF. Incidence of synchronous and metachronous colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1984; 71: 941-3.
- Welch JP. Multiple colorectal tumors. An appraisal of natural history and therapeutic options. *Am J Surg* 1981; 142: 274-80.
- Pinol V, Andreu M, Castells A, Paya A, Bessa X, Jover R, et al. Synchronous colorectal neoplasms in patients with colorectal cancer: predisposing individual and familial factors. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1192-200.
- Fante R, Roncucci L, Di G, Tamassia MG, Losi L, Benatti P, et al. Frequency and clinical features of multiple tumors of the large bowel in the general population and in patients with hereditary colorectal carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 2013-21.
- Takeuchi H, Toda T, Nagasaki S, Kawano T, Minamisono Y, Maehara Y, et al. Synchronous multiple colorectal adenocarcinomas. *J Surg Oncol* 1997; 64: 304-7.
- Kim MS, Park YJ. Detection and treatment of synchronous lesions in colorectal cancer: the clinical implication of perioperative colonoscopy. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4108-11.
- Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008; 134: 1570-95.
- Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2006; 130: 1865-71.
- Betés M, Carretero C, Muñoz-Navas M. Evidencia científica en cribado del cáncer colorrectal. Manual de actuación. Madrid: IM & C; 2006.
- Passman MA, Pommier RF, Vetto JT. Synchronous colon primaries have the same prognosis as solitary colon cancers. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 329-34.
- Chen HS, Sheen-Chen SM. Synchronous and "early" metachronous colorectal adenocarcinoma: analysis of prognosis and current trends. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1093-9.
- Kimura T, Iwagaki H, Fuchimoto S, Hizuta A, Orita K. Synchronous colorectal carcinomas. *Hepatogastroenterology* 1994; 41: 409-12.
- Rodríguez-Moranta F, Salo J, Arcusa A, Boadas J, Pinol V, Bessa X, et al. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 386-93.
- Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 322: 352-8.
- Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004; 22: 1797-806.
- Wolpin BM, Meyerhardt JA, Mamon HJ, Mayer RJ. Adjuvant treatment of colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 168-85.
- Weitz J, Koch M, Debus J, Hohler T, Galle PR, Buchler MW. Colorectal cancer. *Lancet* 2005; 365: 153-65.
- van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415: 530-6.
- Benson AB, 3rd. New approaches to the adjuvant therapy of colon cancer. *Oncologist* 2006; 11: 973-80.
- Walther A, Houlston R, Tomlinson I. Association between chromosomal instability and prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis. *Gut* 2008; 57: 941-950.
- Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 609-18.
- Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5313-27.
- Rowan A, Halford S, Gaasenbeek M, Kemp Z, Sieber O, Volikos E, et al. Refining molecular analysis in the pathways of colorectal carcinogenesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1115-23.
- Diep CB, Thorstensen L, Meling GI, Skovlund E, Rognum TO, Lothe RA. Genetic tumor markers with prognostic impact in Dukes' stages B and C colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2003; 21: 820-829.

28. Goel A, Arnold CN, Niedzwiecki D, Chang DK, Ricciardiello L, Carethers JM, et al. Characterization of sporadic colon cancer by patterns of genomic instability. *Cancer Res* 2003; 63: 1608-14.
29. Sinicrope FA, Rego RL, Halling KC, Foster N, Sargent DJ, La Plant B, et al. Prognostic impact of microsatellite instability and DNA ploidy in human colon carcinoma patients. *Gastroenterology* 2006; 131: 729-37.
30. Tejpar S. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. The use of molecular markers in the diagnosis and treatment of colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 1071-87.
31. Uen YH, Lin SR, Wu DC, Su YC, Wu JY, Cheng TL, et al. Prognostic significance of multiple molecular markers for patients with stage II colorectal cancer undergoing curative resection. *Ann Surg* 2007; 246: 1040-6.
32. Ogino S, Brahmandam M, Kawasaki T, Kirkner GJ, Loda M, Fuchs CS. Epigenetic profiling of synchronous colorectal neoplasias by quantitative DNA methylation analysis. *Mod Pathol* 2006; 19: 1083-90.
33. Zauber P, Sabbath-Solitare M, Marotta SP, Bishop DT. Molecular changes in the Ki-ras and APC genes in primary colorectal carcinoma and synchronous metastases compared with the findings in accompanying adenomas. *Mol Pathol* 2003; 56: 137-40.
34. Konesh RJ, King TC, Schechter S, McLean SF, Lodowsky C, Wanebo HJ. Synchronous colon carcinomas: molecular-genetic evidence for multicentricity. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 136-43.
35. Eguchi K, Yao T, Konomoto T, Hayashi K, Fujishima M, Tsuneyoshi M. Discordance of p53 mutations of synchronous colorectal carcinomas. *Mod Pathol* 2000; 13: 131-9.
36. Horii A, Han HJ, Shimada M, Yanagisawa A, Kato Y, Ohta H, et al. Frequent replication errors at microsatellite loci in tumors of patients with multiple primary cancers. *Cancer Res* 1994; 54: 3373-5.
37. Brown SR, Finan PJ, Hall NR, Bishop DT. Incidence of DNA replication errors in patients with multiple primary cancers. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 765-9.
38. Komura K, Masuda H, Esumi M. Two types of sporadic multiple colorectal cancers with and without HNPCC-like genetic instability. *Hepato-gastroenterology* 1999; 46: 3115-20.
39. Norrie MW, Hawkins NJ, Todd AV, Meagher AP, O'Connor TW, Ward RL. The role of hMLH1 methylation in the development of synchronous sporadic colorectal carcinomas. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 674-80.
40. Pedroni M, Tamassia MG, Percesepe A, Roncucci L, Benatti P, Lanza G Jr, et al. Microsatellite instability in multiple colorectal tumors. *Int J Cancer* 1999 31; 81: 1-5.
41. Dykes SL, Qui H, Rothenberger DA, Garcia-Aguilar J. Evidence of a preferred molecular pathway in patients with synchronous colorectal cancer. *Cancer* 2003; 98: 48-54.
42. Bekdash B, Harris S, Broughton CI, Caffarey SM, Marks CG. Outcome after multiple colorectal tumours. *Br J Surg* 1997; 84: 1442-4.
43. Enker WE, Dragacevic S. Multiple carcinomas of the large bowel: a natural experiment in etiology and pathogenesis. *Ann Surg* 1978; 187: 8-11.
44. Mattar M, Frankel P, David D, Clarke KO, Chu DZ, Jiang C, et al. Clinicopathologic significance of synchronous and metachronous adenomas in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2005; 5: 274-8.
45. Moreaux J, Catala M. Multiple cancers of the colon and rectum. Incidence and results of surgical treatment. *Gastroenterol Clin Biol* 1985; 9: 336-41.
46. Martin Perez E, Serrano Sanchez PA, Larranaga Barrera E. Synchronous carcinoma of the colon and the rectum (21 cases). *Rev Esp Enferm Dig* 1992; 81: 393-7.
47. Cauvin JM, Boutron MC, Arveux P, Liabeuf A, Grobost O, Faivre J. Multiple colorectal cancers. A population based study. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16: 16-20.
48. Kaibara N, Koga S, Jinnai D. Synchronous and metachronous malignancies of the colon and rectum in Japan with special reference to a co-existing early cancer. *Cancer* 1984; 54: 1870-4.