

TRATAMIENTO MEDICO DEL CANCER COLORRECTAL

ENRIQUE A. DIAZ-CANTON, RICHARD PAZDUR

*Departamento de Oncología Médica Gastrointestinal y Enfermedades del Aparato Digestivo,
The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, USA*

Resumen El cáncer de intestino grueso es, en los EE UU, la segunda causa de mortalidad por cáncer en ambos sexos después del cáncer de pulmón. Se estima que en 1995 los tumores malignos del colon y recto se ubicarán en el tercer lugar como neoplasias más frecuentes siguiendo a los cánceres de pulmón y próstata en el hombre y detrás de los de pulmón y mama en la mujer. Los factores etiológicos del cáncer colorrectal se desconocen aunque se han implicado factores ambientales, genéticos, dietarios y familiares. En cuanto al tratamiento es importante recalcar que estos tumores son curables en un porcentaje significativo de pacientes cuando es detectado a tiempo. La terapia adyuvante con 5-fluorouracilo (5-FU) y levamisole (lev) incrementó la tasa de curación en pacientes con cáncer de colon estadio III o Dukes' C. En pacientes con cáncer de recto, el tratamiento adyuvante combinando quimioterapia y radioterapia incrementó la tasa de curación en pacientes con estadios II (Dukes' B-2) y III. Cuando el cáncer colorrectal ha metastatizado a distancia (estadio IV o Dukes D) es incurable en la inmensa mayoría de los casos. De hecho la única posibilidad curativa en este grupo de pacientes es, cuando esté indicado, la resección quirúrgica de la/s metástasis. Cuando esto no es posible el tratamiento que se recomienda es 5-FU solo o en combinación con otros fármacos con fines paliativos. A pesar de los avances logrados en los últimos años, todavía la mitad de los pacientes con cáncer colorrectal mueren a causa de progresión de su enfermedad. Mejoras en la prevención primaria y secundaria, nuevas modalidades terapéuticas y mejores agentes quimioterapéuticos serán necesarios para mejorar la sobrevida en el grupo de pacientes afectados por esta enfermedad.

Palabras clave: colon, recto, cáncer colorrectal

1. Introducción

En los EE. UU. el cáncer colorrectal representa la segunda causa de mortalidad por cáncer siguiendo al cáncer pulmonar. Para 1995 se ha estimado que los tumores del intestino grueso se ubicarán en el tercer lugar como neoplasias más frecuentes detrás de los cánceres de pulmón y próstata en el hombre y detrás de los tumores de pulmón y mama en la mujer.¹

La etiología del cáncer colorrectal es desconocida aunque se han implicado entre otros, factores ambientales, genéticos, dietarios y familiares.

Esta enfermedad es curable en un porcentaje significativo de pacientes cuando se detecta a tiempo. El tratamiento adyuvante con 5-fluorouracilo (5-FU) y levamisole (lev) demostró incrementar la tasa de curación en pacientes con cáncer de colon en estadio III o Dukes' C. (Tabla 1). En pacientes con cáncer de recto, el tratamiento adyuvante combinando radioterapia y quimioterapia incrementó la tasa de curación en pacientes en estadios II o Dukes' B-2 y III. La combinación de 5-FU y leucovorina (leu) no ha mejorado mayormente la sobrevida en pacientes con enfermedad metastásica (estadio IV o Dukes' D).

Recibido: 8-IX-1995

Aceptado: 6-XII-1995

Dirección postal: Dr. Enrique A. Díaz-Cantón, 1515
Holcombe Boulevard, Box 10, Houston, Texas 77030, USA

TABLA 1.— *Sistemas de estadificación utilizados en cáncer colorrectal*

Dukes			TNM		MODIFIED ATLER-COLLER
A	I	Tis	N0	M0	A
		T1-T2	N0	M0	B1
B	II	T3-T4a	N0	M0	B2
		T4b	N0	M0	B3
C	III	T1-2	N1-2-3	M0	C1
		T3-T4a		M0	C2
		T4b		M0	C3
D	IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	D

Tis: carcinoma in situ; T1: el tumor invade la submucosa; T2: el tumor invade la muscularis propia; T3: el tumor invade a través de la muscularis propia en la subserosa o en tejidos preicólicos o perirrectales no recubiertos por peritoneo; T4a: el tumor perfora el peritoneo visceral; T4b: el tumor está adherido o invade otros órganos o estructuras adyacentes; N0: ganglios negativos; N1: tumor presente en 1 a 3 ganglios pericólicos o perirrectales; N2: tumor presente en más de 4 ganglios pericólicos o perirrectales; N3: tumor presente en cualquier ganglio adyacente a un vaso sanguíneo nominado; M0: ausencia de metástasis a distancia; M1: presencia de metástasis a distancia o tumor presente en ganglios ubicados mas allá del campo quirúrgico utilizado para reseca el tumor primario y ganglios regionales (ej. ganglios retroperitoneales)⁴⁹.

A pesar de estos avances terapéuticos, casi un 50% de los pacientes con cáncer colorrectal mueren debido a la progresión de su enfermedad. Mejoras en prevención primaria y secundaria, nuevas modalidades terapéuticas y mejores agentes quimioterapéuticos serán necesarios para mejorar la sobrevida en esta población.

2. Tratamiento adyuvante

El tratamiento adyuvante es aquel que se da a pacientes que han sido operados con intención curativa, resecando todo tumor visible al ojo humano, pero que se encuentran en alto riesgo de recaída. Los dos factores más importantes como predictores de falla terapéutica son el estadio tumoral y la localización del tumor dentro del intestino grueso. Tanto los tumores del colon como del recto que son diagnosticados en estadio I tienen un riesgo muy bajo de recaída y son tratados con resección quirúrgica solamente. El tratamiento adyuvante se recomienda actualmente a todos aquellos pacientes con cáncer colorrectal,

cuya enfermedad haya invadido ganglios regionales (estadio III o Dukes C). En pacientes con cáncer rectal, el tratamiento adyuvante se recomienda actualmente no sólo a pacientes cuyos tumores son diagnosticados en estadio III sino también estadio II (Dukes B-2).

Cáncer de colon

El cáncer de colon recurre predominantemente a distancia (cavidad peritoneal, pulmones e hígado) a diferencia del cáncer rectal en el cual el tipo de falla es predominantemente local. Por lo tanto el tipo más apropiado de tratamiento adyuvante para pacientes con cáncer de colon en alto riesgo de recaída es terapia sistémica.

Un estudio multicéntrico realizado en los EE. UU. (Intergroup trial), comparó en forma prospectiva y randomizada la administración de levamisol (Lev) sólo o con 5-fluorouracilo (5-FU) contra cirugía sin ningún otro tipo de tratamiento posterior en 1296 pacientes con cáncer de colon estadios II y III². El levamisol es un agente antihel-

mítico que tiene acción inmunomoduladora en pacientes con cáncer. Tiene además una acción, la cual es dosis dependiente, potenciadora de la citotoxicidad mediada por 5-FU contra cultivos celulares humanos de cáncer de colon. De hecho la interacción in vitro del fluorouracil con el levamisol ocurre a dosis de levamisol mucho más altas que las que se usaron en los estudios clínicos³. Esta acción podría estar mediada por la inhibición de las fosfatasa de la tirosina dentro de las células tumorales.⁴ Además poseería una acción inductora de la expresión de moléculas HLA clase I en las membranas de las células malignas⁵, como así también una acción estimuladora de la actividad de los macrófagos y los linfocitos^{6,7}. Dentro de estos últimos poseería una acción estimulante de la actividad de los linfocitos «natural killer» (NK)^{8,9}.

El Intergroup trial fue realizado con el fin de confirmar los resultados obtenidos por el North Central Cancer Treatment Group (NCCTG), quienes en 401 pacientes (estadios II y III) compararon la eficacia del levamisol con o sin 5-FU contra cirugía. Este estudio mostró una significativa reducción en el porcentaje de recaídas en aquellos pacientes que habían recibido la combinación de 5-FU con levamisol. Sin embargo, se obtuvo mejoría en la sobrevida solamente en pacientes con tumores en estadio III. Estos resultados fueron confirmados por el Intergroup trial. La tasa de recaída se redujo en un 41% ($p = < 0,0001$), la tasa de muerte en un 33% ($p = < 0,0007$), y la proporción de pacientes vivos a 4 años fue incrementada de 40% a 60% en pacientes tratados con la combinación comparado al control quirúrgico. No se obtuvo beneficio con levamisol sólo. Una actualización de este estudio con un seguimiento medio de 6,5 años ha confirmado estos resultados¹⁰.

Un consenso del Instituto Nacional de Salud (NIH) realizado en 1990 y la Administración de Drogas y Alimentos (FDA), aprobaron la combinación de 5-FU y levamisol, ambos administrados por un año, para el tratamiento de cáncer de colon estadio III, y es este el tratamiento considerado hoy en día estándar en los EE. UU.¹¹

Estudios preliminares de grupos cooperativos como el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)¹² y el NCCTG¹³ sugirieron que la combinación de 5-FU con leucovorina (Leu) es también efectiva en pacientes con cáncer de

colon en alto riesgo de recaída, aunque se requerirá un tiempo más prolongado de seguimiento en estos pacientes. El International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) analizó el rol del 5-FU combinado con dosis altas de leucovorina como terapia y en pacientes con cáncer de colon estadios II y III. IMPACT tomó independientemente 3 trabajos randomizados de Italia, Canadá y Francia realizando un análisis de datos agrupados. Todos los grupos utilizaron la misma dosis y duración (6 meses) de tratamiento. Con un total de 1493 pacientes elegibles para análisis, la mortalidad fue significativamente reducida en un 22% (95% Intervalo de Confidencia (IC) 3-38; $p = 0,029$) como así también la tasa de recaída en un 35% (95% IC 22-46; $p < 0,0001$). Se incrementó la sobrevida libre de eventos a 3 años del 62% al 71% y la sobrevida global de 78% a 83%. La tolerancia fue buena, completando el tratamiento planeado un 80% de los pacientes ingresados en el estudio¹⁴.

Un trabajo intergrupar coordinado por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) está comparando 5-FU + levamisol, versus 5-FU + leucovorina, versus 5-FU + leucovorina + levamisol. El número de pacientes requerido para análisis ha sido completado y los pacientes están en seguimiento para detección de recaída tumoral y análisis de sobrevida.

El grupo de pacientes con cáncer de colon estadio II tratados con 5-FU y levamisol comparado con el grupo quirúrgico experimentaron una disminución en la tasa de recaída (84% versus 77% libres de recaída a 3,5 años), sin embargo la sobrevida no fue significativamente diferente en el grupo de pacientes tratados con la combinación, quizás debido a un número desproporcionado de muertes no asociadas con recurrencia tumoral en el grupo de pacientes tratados con 5-FU más levamisol.² En conclusión, el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio II debería ser dirigido de acuerdo a la relación riesgo-beneficio tomada para cada paciente en particular. Pacientes con cáncer de colon estadio II, cuyos tumores no invadan estructuras adyacentes (T4)¹⁵, que tengan tumores diploides con bajo índice proliferativo medido por citometría de flujo¹⁶⁻¹⁸ podrían no recibir tratamiento adyuvante. Un trabajo recientemente publicado¹⁹ demostró que aquellos pacientes en estadio II que tenían delección alélica del cromosoma 18q, sitio

donde se encuentra el gen supresor DCC, se comportaban en cuanto a recaída y sobrevida como aquellos pacientes con tumores en estadio III pero que no poseían la alteración cromosómica descripta y viceversa.

Aquellos pacientes con los pronósticos adversos descriptos podrían beneficiarse con tratamiento adyuvante aunque esto ha sido todavía confirmado en un trabajo clínico.

Otras modalidades terapéuticas adyuvantes que han sido estudiadas con alentadores resultados son: quimioterapia intraportal perioperatoria y el uso de anticuerpos monoclonales. La quimioterapia intraportal perioperatoria consiste en la administración de quimioterapia a través de la vena porta en el período postquirúrgico inmediato (24 horas después de la cirugía a través de un catéter colocado en la vena porta en el momento de la cirugía resectiva). El objetivo es esterilizar el hígado de micrometástasis que han sido diseminadas desde el tumor primario precozmente en la historia natural de este tumor. Los resultados con este tipo de tratamiento han sido algo conflictivos; algunos mostraron disminución en la aparición de metástasis hepáticas y/o mejoría en la sobrevida mientras que otros no. Un meta-análisis de 9 estudios randomizados incluyendo 3824 pacientes con un seguimiento medio de 5 años tratados con quimioterapia perioperativa intraportal fue presentado recientemente.²⁰ Comparado con cirugía sola la sobrevida libre de enfermedad fue significativamente superior en el grupo tratado ($p = 0,007$), el riesgo de muerte fue significativamente inferior en el grupo tratado ($p = 0,02$). La comparación en forma prospectiva y randomizada de esta modalidad con el tratamiento estándar (5-FU + levamisol) tendrá la última palabra respecto a cual tratamiento es mejor.

Un grupo alemán reportó en 1994 los resultados de un trabajo prospectivo y randomizado administrando postoperativamente a 189 pacientes con cáncer de colon estadio III, anticuerpos monoclonales de ratón (17-1 A) contra una glicoproteína de membrana que es expresada tanto por células tumorales como por células epiteliales normales. Con un seguimiento medio de 5 años, los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales tuvieron una reducción del 30% en la tasa global de muerte ($p = 0,05$) y de la tasa de recaída en un 27% ($p = 0,05$), comparados

con controles quirúrgicos. El grupo de pacientes tratados experimentó toxicidad muy leve²¹.

Los siguientes interrogantes respecto al tratamiento adyuvante están siendo aclarados por grupos de trabajo cooperativos mediante ensayos clínicos:

1) Duración óptima de tratamiento (6 versus 12 meses), siendo esto estudiado en fase III por un grupo cooperativo en los EE.UU.; 2) Mejores esquemas de quimioterapia, los siguientes están siendo comparados en fase III. (Tabla 2).

Cáncer de recto

Luego de haber sido resecado completamente, el cáncer rectal (estadios II y III), tiende a recurrir localmente y a distancia, siendo el primero, el principal mecanismo de falla. Este doble mecanismo de falla ha originado la hipótesis para la combinación de terapia adyuvante sistémica y local (quimioterapia + radioterapia) para pacientes con cáncer rectal en alto riesgo de recaída (estadios II y III). En 1984 el Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) reportó los resultados de un trabajo prospectivo y randomizado realizado en pacientes con cáncer de recto estadios II y III²².

Los pacientes fueron randomizados a recibir radioterapia postquirúrgica, combinación de radio y quimioterapia postquirúrgica (5-FU+methyl-CCNU) o seguimiento clínico. La combinación de quimio y radioterapia redujo significativamente la recaída local y mejoró también significativamente la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global comparado con el brazo quirúrgico.

Un trabajo más reciente conducido por el NCCTG²³ comparó en 204 pacientes con cáncer rectal estadios II y III la administración de quimioterapia postoperativa secuencial con 5-FU+methyl-CCNU seguido de radioterapia administrada con 5-FU concomitante como radiosensibilizador. El régimen de terapia combinada redujo significativamente la tasa de recaída local y a distancia. La tasa de recaída fue disminuida en un 34%, la tasa de muerte en un 36% y la proporción de pacientes libres de enfermedad a 5 años se incrementó desde un 40% hasta un 60%. Toxicidad severa por el tratamiento (usualmente obstrucción del intestino delgado que requirió cirugía) ocurrió en forma similar en ambos grupos

TABLA 2.— *Estudios randomizados de tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon
Estadíos II y III*

<i>Estudio</i>	<i>Brazos del estudio</i>
Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-INT 0089	5-FU+Leu+Lev 5-FU+Lev 5-FU+Leu
National Cancer Institute C- CO 3 (NCIC-CO3)	Control 5-FU+Leu
NSABP-C04	5-FU+Leu 5-FU+Lev 5-FU+Leu+Lev
NSABP-C05	5-FU+Leu 5-FU+Leu+alfa-interferón
Intergroup (INT) 0135	5-FU+Leu+Lev (en dosis altas) 5-FU+Leu+Lev (en dosis bajas)

(alrededor del 6%). Basado en estos resultados, un panel del NIH recomendó que los pacientes con cáncer rectal estadíos II y III deberían ser tratados con combinación de quimioterapia y radioterapia administrada después de la cirugía. Dos trabajos recientes demostraron que el methyl-CCNU no debería ser usado dado que no agrega nada al tratamiento con 5-FU y radioterapia y a la elevada toxicidad que esta droga posee.²³⁻²⁴ Por lo tanto 5-FU como agente único combinado con radioterapia postoperatoria es el tratamiento estándar para pacientes con cáncer rectal estadíos II y III. Los trabajos en los que se basa esta recomendación, han administrado, además, 5-FU concomitantemente con la radioterapia e incluyeron varios ciclos de quimioterapia sistémica adicionalmente. Un estudio multicéntrico reportado recientemente demostró un mejoramiento en la sobrevida libre de recaídas cuando el 5-FU es dado en infusión continua prolongada durante la radioterapia, sin embargo el seguimiento de estos pacientes no es suficientemente adecuado para dar una recomendación definitiva.²⁴

En el MD Anderson Cancer Center (MDACC) se recomienda generalmente el uso de 5-

fluorouracilo y radioterapia después de la cirugía en pacientes con estadíos II y III en el esquema descrito por O'Connell et al.²⁴

El principal patrón de recurrencia en pacientes con cáncer de recto tratados con cirugía y quimio-radioterapia combinadas es metástasis a distancia. Debido a esta razón, varios estudios están evaluando regímenes de quimioterapia como 5-FU combinado con levamisol o leucovorina en combinación con radioterapia. Otras estrategias incluyen 5-FU en infusión continua con radioterapia, quimioterapia con 5-FU+leucovorina sin radioterapia y terapia de combinación (quimio+radioterapia) administradas preoperatoriamente.

La radioterapia preoperatoria puede estar indicada para mejorar la resectabilidad y el control local en aquellos tumores que han sido diagnosticados por tomografía computada y/o tacto rectal como localmente avanzados (fijos a estructuras adyacentes, T4). En pacientes con tumores resecables, no se han demostrado que el tratamiento con radioterapia preoperatoria mejore la sobrevida. La principal desventaja de la radioterapia preoperatoria es que existe la posibilidad de sobretratar pacientes con estadio I y IV (o Dukes' D).

3. Tratamiento del cáncer colorrectal avanzado (Estadío IV)

Tanto el cáncer de colon como el cáncer de recto son tratados de la misma manera cuando han metastatizado a distancia. Cuando el cáncer colorrectal se ha diseminado es incurable en la inmensa mayoría de los casos. El único grupo de pacientes que es potencialmente curable es aquel con metástasis a distancia (generalmente en hígado o pulmón) las cuales son factibles de resear completamente. Las series que evaluaron los resultados de resección quirúrgica en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal mostraron una tasa de sobrevida libre de enfermedad a 5 años del 25% al 37%²⁵⁻²⁹. Resultados similares han sido reportados (31% de sobrevida libre de enfermedad a 5 años) evaluando resección de metástasis pulmonares aisladas³⁰. El uso de quimioterapia «adyuvante» luego de la resección de metástasis está siendo evaluado en un trabajo multi-institucional en los EE. UU., comparando tratamiento versus seguimiento.

Cuando se ha descartado la posibilidad quirúrgica, el tratamiento es entonces paliativo. La droga más importante en el tratamiento del cáncer colorrectal estadio IV es el 5-FU. La respuesta antitumoral con este agente que se ha reportado va desde un 8% hasta un 85%.³¹ Con respecto al modo de administración, recientes publicaciones han arrojado controversia respecto a este punto. En un estudio randomizado comparando 5-FU en bolo versus 5-FU en infusión continua prolongada, el grupo de pacientes tratados con la infusión continua prolongada de 5-FU obtuvo una mayor tasa de respuesta que aquellos pacientes tratados con 5-FU en bolo aunque sin diferencia en la sobrevida.³² Sin embargo, un estudio del Southwest Oncology Group Study (SWOG) recientemente publicado³³ sugirió que 5-FU en infusión continua endovenosa sin leucovorina produciría resultados similares a los del 5-FU administrado en bolo con o sin leucovorina y quizás una ventaja en la sobrevida. Este estudio analizó 7 brazos de varios esquemas de modulación de 5-FU, comparando administración en bolo con o sin leucovorina, con 2 esquemas de 5-FU en infusión continua con o sin PALA o leucovorina. Aunque Poon et al. sugirieron que el agregado de leucovorina al 5-FU producía una ventaja en la sobrevida en pacientes con cáncer colorrectal

avanzado,³⁴ un meta-análisis de estudios randomizados no logró confirmar este hallazgo, aunque si evidenció que los pacientes tratados con la combinación de 5-FU y leucovorina obtenían mayor tasa de respuesta antitumoral (23% vs 11%, $p < 0,001$) por tanto mayor y eficacia paliativa³⁵.

Varios trabajos clínicos han sido reportados tratando de demostrar cual es la mejor manera de modular la actividad antitumoral del 5-FU {ej. 5-FU+ leucovorina (en dosis altas o bajas), PALA, alfa interferón, metotrexato, timidina, allopurinol, etc}. Ninguno de estos intentos de modulación de la actividad del 5-FU han demostrado superioridad ni en respuesta antitumoral ni en mejora de la sobrevida cuando se compara con 5-FU combinado con leucovorina o como se dijo anteriormente con 5-FU sólo dado en infusión continua.

La infusión de quimioterapia a través de la arteria hepática es una práctica frecuentemente realizada en varios centros en los EE. UU. Esta técnica se utiliza en pacientes que tienen metástasis hepáticas solamente. Debido a que las metástasis establecidas en el hígado reciben la mayoría del flujo sanguíneo a través de la arteria hepática se pretende alcanzar altas concentraciones de la droga en este órgano con el fin de obtener máximo efecto terapéutico con mínimos efectos sistémicos, y se logra un mayor número de respuestas.³⁶ Sin embargo, este método es costoso y con numerosos y graves efectos adversos³⁷. Se han reportado a la fecha 6 estudios randomizados evaluando quimioterapia intra-arterial versus quimioterapia sistémica.³⁸⁻⁴² Solamente un estudio⁴² evidenció una mejoría significativa en la tasa de sobrevida en aquellos pacientes tratados con la terapia invasiva. Por lo tanto, no hay evidencia, al menos por ahora, que la quimioterapia intra-arterial resulte en buena paliación o que mejore la sobrevida en pacientes con cáncer de colon metastático al hígado³⁷ y su uso debería restringirse a pacientes con cáncer colorrectal con metástasis hepáticas no resecables que no han respondido a la quimioterapia sistémica.

Nuevos enfoques en el tratamiento de cáncer colorrectal estadio IV

Los resultados obtenidos hoy en día en el tratamiento del cáncer colorrectal diseminado son

malos, por lo tanto, es de primera prioridad conseguir mejores terapias.

Vamos a resumir algunos de los nuevos enfoques terapéuticos y en particular aquellos que se han o se están realizando en nuestra institución. Estos son estudios clínicos evaluando irinotecan (CPT-11), UFT (uracilo+ftorafur) y tomudex.

1) IRINOTECAN (CPT-11): Esta droga pertenece al grupo de las campotecinas que son inhibidores de la enzima topoisomerasa-I, esencial en la replicación y transcripción del ADN. CPT-11 es un derivado semisintético de la campotecina sódica y es la primera droga que obtiene actividad significativa en pacientes con cáncer colorrectal avanzado que han fallado al tratamiento con 5-FU. Las respuestas (parciales+completas) en pacientes 5-FU-resistentes han variado desde un 16% hasta el 27%, con infrecuentes respuestas completas, siendo las respuestas de corta duración^{43,44}. El CPT-11 ha sido evaluado también como quimioterapia de primera línea con una tasa de respuesta del 33% (todas parciales)⁴⁵. Las toxicidades predominantes fueron diarrea y leucopenia.

Dada su buena actividad en cáncer colorrectal avanzado se ha intentado combinar esta droga con 5-FU. Un estudio farmacocinético reportado recientemente ha desalentado la combinación simultánea de estas 2 drogas.⁴⁶ La razón es que el CPT-11 es convertido por la enzima carboxilestearasa a un metabolito (SN-38), el cual es hasta 1000 veces más activo inhibiendo la enzima topoisomerasa-I que el CPT-11, pero el 5-FU o sus metabolitos aparentemente inhibirían la enzima carboxilestearasa, por tanto disminuyendo los niveles de SN-38 el cual como dijimos anteriormente es esencial para la actividad del CPT-11, produciendo de esta manera un antagonismo farmacocinético. Debido a esto un estudio multicéntrico que incluye al MDACC está analizando en fase II la combinación secuencial de CPT-11 alternado con 5-FU y leucovorina.

2) UFT: Es una combinación de uracilo+ftorafur en una relación 4:1 molar. Ftorafur es una prodroga del 5-FU que se administra por vía oral, en el hígado es convertida a 5-FU llevando a una concentración baja pero sostenida de 5-FU a los tejidos semejando una infusión continua de 5-FU. El uracilo inhibe la acción de la enzima dihidropi-

rimidina-deshidrogenasa la cual es esencial para la degradación del 5-FU a metabolitos inactivos, logrando niveles plasmáticos más elevados de 5-FU. Un estudio de fase II realizado en el MDACC⁴⁷, analizó la eficacia de UFT combinado con leucovorina (administrado todo por vía oral) en pacientes con cáncer colorrectal estadio IV. La tasa de respuestas (completas+parciales) fue del 42,2% (95% CI entre 28% y 58%). La toxicidad fue gastrointestinal predominantemente y no se observó neutropenia ni mucositis importante. Estos resultados son comparables a la combinación de 5-FU y leucovorina, siendo UFT administrado fácilmente por vía oral, y con un perfil de toxicidad favorable comparado con 5-FU y leucovorina. Un estudio de fase III conducido por el MDACC comparando UFT-leucovorina vs 5-FU + leucovorina se ha iniciado recientemente.

3) Tomudex (ZD 1694): Este agente es un análogo del folato que actúa como un inhibidor puro de la enzima timidilato sintetasa por tanto inhibiendo la síntesis de ADN. Tomudex ha mostrado actividad antitumoral (tasa de respuesta global = 26%; 95% CI 19-33%), en 176 pacientes con cáncer colorrectal estadio IV. La eficacia antitumoral es comparable a la combinación de 5-FU + leucovorina, aunque tomudex se administra en una inyección de 15 minutos cada 21 días comparado al esquema de 5 días seguidos cada 28 días de 5-FU y leucovorina. La frecuencia y toxicidad grado 3 y 4 fueron: astenia, náusea/vómitos, diarrea (en alrededor del 10% de los pacientes) y leucopenia (6%)⁴⁸.

A su vez se inició un estudio de fase III que compara tomudex con 5-FU + leucovorina dirigido por MDACC.

4- Conclusiones

Si bien un porcentaje importante de pacientes logra ser curado con las modalidades terapéuticas disponibles hoy en día, todavía cerca de la mitad de los pacientes mueren a causa de esta neoplasia. El cáncer colorrectal es curable en un porcentaje significativo de pacientes cuando se detecta a tiempo. La combinación de 5-FU y levamisole demostró incrementar la tasa de curación en pacientes con cáncer de colon en estadio III o Dukes' C. En pacientes con cáncer de recto, el tratamiento

adyuvante combinando radioterapia y quimioterapia incrementó la tasa de curación en pacientes en estadios II o Dukes B-2 y III.

La administración de 5-FU solo o combinado con leucovorina no han mejorado mayormente la sobrevida en pacientes con enfermedad metastásica.

Nuevas drogas como el CPT-11 podrían tener una actividad importante en pacientes con cáncer avanzado del intestino grueso.

Es necesario mejorar las estrategias de prevención primaria y secundaria, diagnóstico, como así también el tratamiento de esta enfermedad.

Summary

Medical treatment of colorectal cancer

Colorectal cancer is the second leading cause of cancer-related death in the US in both sexes after lung cancer. In 1995 colorectal cancer became the third most common neoplasm after lung and prostate cancer in men and after lung and breast carcinomas in women.

The etiologic factors related to this disease are unknown although environmental, genetic, dietary and familial factors have been implicated.

From the standpoint of the treatment it is important to remark that a high percentage of patients with colorectal cancer are curable if the disease is diagnosed in early stages. Adjuvant therapy with 5-fluorouracil (5-FU) and levamisole (lev) has shown an increase in the cure rate in stage III (Dukes' C) colon cancer patients. In rectal cancer patients adjuvant therapy with chemotherapy and radiation therapy increased the cure rate in stages II (Dukes' B2) and III patients.

When colorectal cancer is disseminated (stage IV or Dukes' D), it is incurable in the majority of the patients. In fact, the only curative possibility in this group of patients is, when indicated, surgical resection of the metastatic focus. If resection is unfeasible, palliative treatment with 5-FU-based chemotherapy is the usual approach.

Regardless of the advances made in treatment, almost 50% of the colorectal cancer patients still die due to progression of their disease.

Better programs of primary and secondary prevention, new therapeutic modalities and better chemotherapeutic agents will be necessary to improve survival in colorectal cancer patients.

Bibliografía

1. Wingo PA, et al. Cancer Statistics, 1995. *CA* 1995; 45: 8-30
2. Moertel CG, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 322: 352-8.
3. Grem JL, et al. Toxicity of levamisole and 5-fluorouracil in human colon carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1413-7.
4. Kovach JS, et al. Levamisole potentiation of fluorouracil antiproliferative activity mimicked by orthovanadate inhibitors of tyrosine phosphatase. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 515-9.
5. Adballa EE, et al. Mechanism of synergy of levamisole and 5-fluorouracil: Induction of human leucocyte antigen class I in a colorectal cancer cell line. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 489-96.
6. Stevenson HC et al: Levamisole: Known effects on the immune system, clinical results and future applications to the treatment of cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9: 2052-66.
7. Janik J, et al: Dose-Related immunologic effects of levamisole in patients with cancer. *J Clin Oncol*, 1993; 11: 125-35.
8. Holcombe RF, et al: Alteration in lymphocyte phenotype associated with administration of adjuvant levamisole and 5-fluorouracil. *Cancer Immunol Immunother* 1994; 38: 394-8.
9. Holcombe RF, et al: Clinical outcome in patients with Duke's C colon cancer correlates with changes in natural killer (NK) cells and CD8+ T-cells during adjuvant therapy with 5FU and levamisole. *Proc Annu Net Am Soc Clin Oncol*, 1994; 13: A697.
10. Moertel CG, et al. Fluorouracil plus levamisole is effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: A final report. *Ann Intern Med* 1995; 122: 321-6.
11. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-50
12. Wolmark N, et al: The benefit of leucovorin-modulated 5-fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: Results from the NSABP C-03 trial. *J Clin Oncol*, 1993; 11: 1879-87.
13. O'Connell M, et al: An intergroup trial of intensive course 5-FU and low-dose leucovorin as surgical adjuvant therapy for high-risk colon cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: 190.
14. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995; 345: 939-43.
15. Minsky BD, et al: Potentially curative surgery of colon cancer: 1. Patterns of failure and survival. *J Clin Oncol* 1988; 6: 106-18.
16. Witzig TE, et al: DNA ploidy and cell kinetic measurements as predictors of recurrence and

- survival in stages B2 patients with colorectal adenocarcinoma. *Cancer* 1991; 68: 879-88.
17. Kokal WA, et al: Tumor DNA content in resectable primary colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1989; 209: 188-93.
 18. Armitage NC, et al: The influence of tumor cell DNA content of survival in colorectal cancer. *Br J Cancer*, 1990; 62: 852-6.
 19. Jen J, et al: Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal carcinoma. *N Engl J Med* 1994; 331: 213-21.
 20. Piedbois P, et al: Portal vein infusion is an effective adjuvant treatment for patients with colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; Ab 444: p192.
 21. Rietmuller G, et al: Randomised trial of monoclonal antibody for adjuvant therapy of resected Duke's C colorectal carcinoma. *Lancet* 1994; 343: 1177-83.
 22. Thomas PR, et al: Adjuvant postoperative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma: A review of the Gastrointestinal Study Group experience. *Radiother Oncol* 1988; 13: 245-52.
 23. Krook JE, et al: Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709-15.
 24. O'Connell MJ, et al: Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994; 331: 502-7.
 25. Scheele J, et al: Hepatectomy for liver metastases. *Br J Surg*, 1993; 80: 274-6.
 26. Ooijen van B, et al: Hepatic resections in colorectal metastases in The Netherlands, A multiinstitutional 10-year study. *Cancer*, 1992; 70: 29-34.
 27. Hughes K, et al: Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: A multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986; 100: 278-84.
 28. Sheele J, et al: Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 1990; 77: 1241-6.
 29. Adson MA, et al: Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 1984; 119: 647-51.
 30. Mc Afte MK, et al: Colorectal lung metastases: Results of surgical resection. *Ann Thoracic Surg* 1992; 53: 780-6.
 31. Cohen AM, et al: Colon cancer. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: Principles and practice of oncology*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 1993.
 32. Lokich JJ, et al: A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with a conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 425-32.
 33. Leichman CG, et al: Phase II study of fluorouracil and its modulation in advanced colorectal cancer: A Southwest oncology group study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1303-11.
 34. Poon MA, et al: Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmation evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1991; 11: 1967-72.
 35. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project: Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: Evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992; 10: 896-903.
 36. Kemeny N, et al: Phase II study of hepatic arterial floxuridine, leucovorin and dexamethasone for unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2288-95.
 37. Moertel CG: Chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 1136-42.
 38. Chang AE, et al: A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1987; 206: 685-93.
 39. Kemeny N, et al: Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Intern Med* 1987; 107: 459-65.
 40. Hohn D, et al: A randomized trial of continuous intravenous versus hepatic intraarterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver. The Northern California Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1646-54.
 41. Martin JK, et al: Intra-arterial floxuridine versus systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer: A randomized trial. *Arch Surg* 1990; 125: 1022.
 42. Rougier PH, et al: Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma: Long term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1112-8.
 43. Bugat R et al: Efficacy of irinotecan hcl (CPT-11) in patients with metastatic colorectal cancer after progression while receiving a 5-FU-based chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; Ab 567: p 222.
 44. Shimada Y, et al: Phase II study of CPT-11, a new camptothecin derivative, in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 909-13.
 45. The Upjohn Company. Unpublished data. 1994.
 46. Sasaki Y, et al: Simultaneous administration of CPT-11 and fluorouracil: Alteration of the pharmacokinetics of CPT-11 and SN-38 in patients with advanced colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1096-7.
 47. Pazdur R et al: Phase II trial of uracil and tegafur plus oral leucovorin: an effective oral regimen in the treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2296-300.
 48. Zalberg j et al: The final results of a large phase II study of the potent thymidilate synthetase inhibitor tomudex (ZD 1694) in advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; Ab 494: 204.
 49. O'Connell MJ, et al: Adjuvant therapy for adenocarcinoma of the rectum. *World J Surg* 1992; 16: 510-5.