

FARMACOTERAPIA DEL CÁNCER DE COLON METASTÁSICO



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA
LUCÍA LAGUNA RASTROJO



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

FARMACOTERAPIA DEL CÁNCER DE COLON METASTÁSICO

LUCÍA LAGUNA RASTROJO

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

TUTOR: MIGUEL LÓPEZ LÁZARO

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Sevilla, Junio 2019

RESUMEN

En España, más 37.000 personas son diagnosticadas de cáncer colorrectal al año. Es el cáncer con mayor incidencia teniendo en cuenta ambos sexos. La detección temprana de los pólipos favorece el pronóstico de la enfermedad.

Este trabajo se centra en la terapia actual utilizada en el cáncer de colon, concretamente cuando hay metástasis en otros órganos o tejidos. También se recoge información de ensayos clínicos activos donde se estudia la eficacia y seguridad de nuevos fármacos.

El cáncer de colon se clasifica en cuatro estadios en función de la afectación a ganglios linfáticos y a otros tejidos. El tratamiento es diferente según el estadio de la enfermedad y siempre que sea posible es con cirugía. Esto ocurre en los estadios iniciales porque el tumor está más localizado y es más fácil de extirpar, mientras que en estadios más avanzados el tratamiento se basa en el uso de fármacos citotóxicos: 5-fluorouracilo, capecitabina, oxaliplatino e irinotecan ya sea en monoterapia o terapia combinada (régimen FOLFOX o FOLFIRI). Estudios demuestran que estos regímenes mejoran la supervivencia del paciente. También se pueden usar junto con fármacos de terapia dirigida que suelen actuar sobre dianas específicas del cáncer y no sobre las células normales, por lo que reducen los efectos adversos. Bevacizumab (bloquea el factor de crecimiento del endotelio vascular), panitumumab y cetuximab (actúan sobre el factor de crecimiento epidérmico y solo son eficaces en tumores que no tengan mutaciones en los genes *KRAS*, *NRAS* o *BRAF*) junto con el régimen FOLFOX o FOLFIRI aumenta la supervivencia general del paciente. El desarrollo de fármacos en inmunoterapia se basa en los inhibidores de puntos de control inmunitario, proteínas que regulan la respuesta inmune. Nivolumab y pembrolizumab actúan sobre estas proteínas potenciando el sistema inmune y solo se utilizan en tumores de inestabilidad de microsatélite.

Palabras claves: cáncer colorrectal, citotóxico, terapia dirigida, inmunoterapia.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	4
1.1	Generalidades del cáncer	4
1.2	Generalidades del cáncer de colon	6
1.2.1	Epidemiología del cáncer colorrectal	7
1.2.2	Pruebas diagnósticas del cáncer de colon.....	7
1.2.3	Estadios de la enfermedad.....	8
1.3	Generalidades del tratamiento del cáncer de colon.....	9
1.3.1	Tratamiento local	9
1.3.2	Tratamiento sistémico.....	10
1.3.3	Tratamiento metástasis hepáticas	12
2.	OBJETIVOS	13
3.	METODOLOGÍA.....	13
4.	RESULTADOS	13
4.1	Quimioterapia clásica	14
4.2	Terapias dirigidas	20
4.3	Inmunoterapia.....	21
4.4	Algoritmo para la farmacoterapia del cáncer de colon en etapas avanzadas	22
4.5	Ensayos clínicos	25
5.	DISCUSIÓN.....	27
6.	CONCLUSIONES	29
7.	ABREVIATURAS.....	29
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	30

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Generalidades del cáncer

El cáncer es una enfermedad causada por cambios o mutaciones en los genes que controlan el crecimiento y división de las células normales de nuestro organismo.

Los principales genes que son afectados son:

- Proto-oncogenes: Regulan el crecimiento y división de las células de nuestro cuerpo. Si estos genes se alteran o se activan demasiado se convierten en oncogenes (genes del cáncer), que inducen la proliferación celular y permiten la supervivencia de las células cuando no deberían. Un proto-oncogen es por ejemplo el gen *KRAS*, que elabora una proteína llamada KRAS que participa en el envío de señales de crecimiento y muerte celular.
- Genes supresores de tumores: Codifican proteínas que se encargan de inhibir el crecimiento descontrolado de las células y de promover la apoptosis. Estos genes son inhibidos durante el cáncer.
- Genes reparadores del ADN: Corrigen los errores del ADN que inducen mutaciones en otros genes y pueden causar la formación de células cancerosas (National Cancer Institute, 2015).

Los cambios genéticos hereditarios se asocian al 5-10% de casos de cáncer. Se producen en las células germinales (células que producen óvulos y espermatozoides) y se transmiten a la descendencia, aunque no siempre desarrollan cáncer. Se recomienda hacer pruebas genéticas para evaluar el riesgo de cáncer en personas con antecedentes familiares. Algunas mutaciones relacionadas con el cáncer hereditario son en los genes supresores tumorales *TP53* (tumor protein 53) y *PTEN* (phosphatase and tensin homolog), y en los genes *BRCA1* y *BRCA2* (Breast Cancer) que están asociados al cáncer de seno y ovario.

Los cambios adquiridos resultan de daños en el ADN producidos por la exposición a factores como el humo del tabaco y la radiación ultravioleta, que producen errores en el crecimiento y división de las células (National Cancer Institute, 2017).

La división y el crecimiento de las células es controlada en función de la necesidad de nuestro organismo. Las células más viejas o dañadas sufren la muerte celular o apoptosis y de esta manera se mantiene el buen funcionamiento de los órganos. En el cáncer este crecimiento es descontrolado. Las células cancerosas no reciben señales de muerte celular o apoptosis, pueden inducir la formación de nuevos vasos sanguíneos necesarios para la supervivencia del tumor y pueden evadir el sistema inmunitario, que nos protege frente a infecciones y

enfermedades. Con el tiempo, esto derivará a unas masas llamadas tumores (National Cancer Institute, 2015).

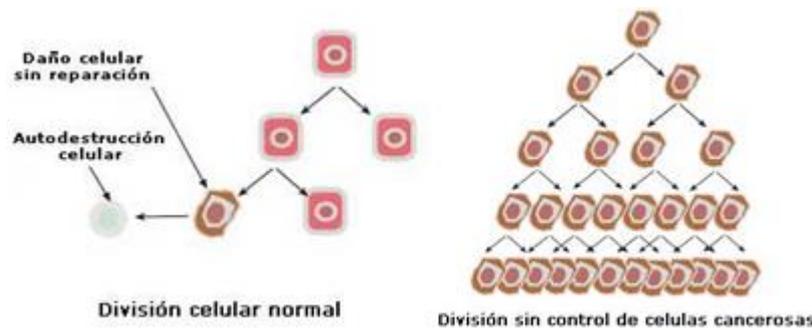


Figura 1: Comparación entre división celular normal y división de células cancerosas. (Figura tomada de la Agencia Española Contra el Cáncer, 2018a).

En los tumores malignos o cancerosos las células pueden proliferar e invadir tejidos y órganos sanos. A través del sistema linfático o circulatorio pueden diseminarse a otras partes del cuerpo más lejanas, a esta diseminación se le denomina metástasis. El cáncer metastásico tiene el mismo nombre que el cáncer primario. Por el contrario, en los tumores benignos las células no se diseminan a otras partes del cuerpo, no tienen capacidad invasora y al extirparse normalmente no vuelven a aparecer.

Antes de que se formen las células cancerosas, estas pasan por cambios en los tejidos que deben vigilarse: hiperplasia y displasia. La hiperplasia es un aumento anormal del tamaño de un órgano o tejido por el rápido crecimiento y acumulación de células aparentemente normales al microscopio. La displasia es más grave, hay acumulación de células pero éstas son anormales y hay más probabilidad de que deriven en cáncer (National Cancer Institute, 2015).



Figura 2: Cambios que sufren las células normales de nuestro cuerpo hasta convertirse en células cancerosas (Figura tomada de National Cancer Institute, 2015).

1.2 Generalidades del cáncer de colon

El cáncer de colon se produce generalmente por un crecimiento anormal en la mucosa interna del colon. A este revestimiento se le denomina pólipo no canceroso y con el tiempo puede derivar en cáncer (American Cancer Society, 2018a). Son frecuentes en personas mayores de 50 años y pueden ser de dos tipos:

- Adematosos: Tienen aspecto de seta, tienen un tallo. Suelen ser precancerosos.
- Inflamatorios e hiperplásicos: No tienen tallo, son más difíciles de detectar. Es muy poco probable que se conviertan en cáncer (National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2018).



Figura 3: Pólipo adematoso (NCCN, 2018)



Figura 4: Pólipo inflamatorio (NCCN, 2018)

Generalmente el tratamiento de los pólipos consiste en extirparlos mediante una colonoscopia (polipectomía). Si se observan células alteradas, no sería suficiente con la extirpación y necesitaría un tratamiento adicional (NCCN, 2018).

Tipos histológicos de cáncer de colon:

- Adenocarcinoma, es el más común, se da en el 96% de los casos. Se originan en las células que producen mucosidad en el interior del colon.
- Tumores escirrosos.
- Tumores neuroendocrinos.

Algunos de los factores de riesgo asociados al cáncer de colon son consumir alcohol diariamente, fumar, ser obeso, tener más de 50 años, tener antecedentes de un familiar de primer grado con cáncer de colon o de recto, tener antecedentes personales de cáncer colorrectal o de ovario, presentar cambios en algunos genes que aumentan la probabilidad de poliposis adenomatosa familiar (PAF) o síndrome de Lynch (cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis) y ser afroamericano.

Los síntomas y signos más comunes del cáncer de colon consisten principalmente en:

- Cambios en los hábitos intestinales (diarrea o estreñimiento)

- Sangre en las heces. La sangre puede ser roja, más común en el cáncer de colon descendente o negra más común en el cáncer de colon ascendente. Cuando la hemorragia no se ha diagnosticado o no se acude al médico, esto puede derivar en anemia y pueden aparecer síntomas como cansancio y falta de aire.
- Vómitos.
- Pérdida de peso sin razón.

Si existe alguno de estos síntomas se recomienda consultar con el médico lo antes posible.

1.2.1 Epidemiología del cáncer colorrectal

El cáncer de colon es el tercero con mayor incidencia tanto en España como en Estados Unidos, teniendo en cuenta ambos sexos. Es el de mayor incidencia después del cáncer de próstata en hombres y el de mama en mujeres (SEOM, 2017). Supone 15.000 fallecimientos al año (AECC, 2018a). La tasa de mortalidad ha disminuido en las últimas décadas debido al avance en prevención y diagnóstico precoz. Estas pruebas se realizan con más frecuencia y es más probable detectar pólipos y extirparlos antes de que aparezca el cáncer (American Cancer Society, 2019).

La supervivencia relativa a 5 años en España es de un 64%, mientras que la media europea es de un 57% (AECC, 2018b).

ESTADIO	SUPERVIVENCIA A LOS 5 AÑOS
Estadio I	90 a 92%
Estadio II	50 a 75%
Estadio III	25 a 55%
Estadio IV	Menos del 8%

Tabla 1. Supervivencia relativa a 5 años en pacientes con cáncer de colon por etapa (AECC, 2018b). En el primer estadio hay mayor porcentaje de supervivencia porque el cáncer se puede eliminar completamente con cirugía mientras que cuando hay afectación nodal se necesita quimioterapia, el tratamiento es más complicado y disminuye la supervivencia del paciente.

1.2.2 Pruebas diagnósticas del cáncer de colon

Las pruebas de detección del cáncer de colon deben realizarse de forma habitual en adultos mayores de 50 años, especialmente si tienen antecedentes familiares de pólipos o cáncer colorrectal, de esta manera la probabilidad de curación es mayor. Este diagnóstico se puede realizar mediante diferentes pruebas:

- El examen físico consiste en hacer un análisis del estado de salud del paciente examinando el cuerpo para identificar cualquier masa o tejido anormal. Mediante este

diagnóstico pocas veces se revelará algún problema, aunque el médico puede detectar protuberancias.

- En el examen digital del recto el médico o enfermero introduce el dedo cubierto con un guante en el recto para palparlo. De esta manera se puede diagnosticar cáncer de recto pero no de colon.
- La prueba de sangre oculta en heces consiste en analizar una muestra de heces al microscopio y determinar la presencia de sangre. Si es positiva puede ser señal de pólipos, cáncer u otra enfermedad. En este caso se procederá a realizar una colonoscopia o sigmoidoscopia para observar el interior del colon y evaluar la causa. La colonoscopia se realiza mediante un endoscopio (tubo largo y flexible que posee un sistema de iluminación) que se introduce por el ano. Durante la colonoscopia también se puede recoger una muestra de la mucosa (biopsia) o extirpar el pólipo si fuese necesario.

Una vez realizado el diagnóstico, se realizan pruebas para determinar si existe diseminación a otros órganos y clasificar el tumor dentro de los diferentes estadios de la enfermedad. Para ello se usan tomografías computerizadas para valorar el tumor, resonancias magnéticas, tomografías por emisión de positrones (TEP), radiografías de tórax para descartar metástasis en los pulmones, biopsia, recuento sanguíneo completo para observar si el funcionamiento de los órganos es correcto y ecografía abdominal para evaluar el estado del hígado (National Cancer Institute, 2019a).

1.2.3 Estadios de la enfermedad

Los estadios o etapas del cáncer es una clasificación sobre la extensión del cáncer. Sirve para conocer mejor la gravedad del cáncer y por lo tanto la mejor manera de tratarlo. Para determinar el estadio se utiliza el sistema TNM, en el que T determina cuánto ha crecido el cáncer a través de la pared del colon (extensión), N hace referencia a la afectación de ganglios linfáticos y M a si existe metástasis.

- Estadio 0: Carcinoma in situ, las células cancerosas solo se encuentran en las capas superiores del revestimiento interno del colon (mucosa) (Tis). No existe afectación de ganglios linfáticos (N0) ni metástasis (M0).
- Estadio I: Existe invasión en la submucosa (T1) o en la capa muscular (T2). No existe afectación de los ganglios linfáticos (N0) ni existe metástasis (M0).
- Estadio II:
 - o A: Invasión de tejidos a través de la capa muscular (T3). N0, M0.

- B: Se produce invasión del peritoneo visceral (T4a). N0, M0.
- C: Se produce la invasión de órganos cercanos (T4b). N0, M0.
- Estadio III:
 - A: Pueden darse dos situaciones, una en la que puede haber T1, N2a y M0. N2a significa que hay afectación de 4 a 6 ganglios linfáticos. En la otra situación puede haber T1-T2, N1c y M0. N1c significa que no existe compromiso ganglionar pero si hay depósito tumoral en la subserosa, mesenterio, tejidos perirrectales y tejidos pericólicos no peritonealizados.
 - B: Pueden darse tres situaciones diferentes. En la primera puede haber T1-T2, N2b y M0. N2b significa que hay afectación de 7 o más ganglios linfáticos. En la segunda situación puede haber T2- T3, N2a y M0. En la tercera situación puede haber T3- T4a, N1c y M0.
 - C: También podemos encontrar tres situaciones diferentes. T3-4a, N2b, M0 o T4a, N2a, M0 o T4b, N1-N2, M0.
- Estadio IV: Cualquier T, cualquier N y M1a, M1b o M1c respectivamente en los estadios IVA, B y C. M1a hace referencia a la existencia de metástasis en un órgano sin metástasis peritoneal. M1b en dos o más órganos sin metástasis peritoneal y M1c significa que sí existe metástasis peritoneal.

TX significa que no se puede evaluar el tumor principal por falta de información.

T0 Significa que no hay evidencia del tumor primario.

NX significa que no se pueden evaluar los ganglios linfáticos por falta de información (American Cancer Society, 2018b).

Estos factores (la extensión, la afectación nodal y la metástasis) afectan al pronóstico de la enfermedad, siendo en estadios más tempranos más favorable porque no hay compromiso ganglionar ni metástasis. La obstrucción o perforación intestinal indican mal pronóstico, al igual que el aumento de los niveles séricos del antígeno carcinoembrionario antes de comenzar el tratamiento. También influye si la cirugía ha eliminado todo el tumor o quedan algunas células cancerosas, o si el cáncer recidivó (National Cancer Institute, 2019b).

1.3 Generalidades del tratamiento del cáncer de colon

1.3.1 Tratamiento local

Los tratamientos locales tratan el tumor sin afectar al resto del cuerpo. Estos resultan eficaces en pacientes con cáncer en etapas más tempranas.

- Cirugía:
 - Polipectomía y escisión local: Ambas se pueden realizar durante la colonoscopia. No es necesario hacer un corte en la pared del abdomen. En la polipectomía se extirpa el pólipo, y en la escisión local extirpamos el tumor del colon y una parte de tejido sano.
 - Resección con anastomosis: Se realiza una extirpación de parte del colon y luego se cosen los extremos sanos para mantener el funcionamiento.
 - Resección con colostomía: Si no se pueden unir los extremos sanos, el médico crea un estoma para la salida de sustancias de desecho al exterior del cuerpo.
 - Colectomía: Consiste en extraer todo o parte del colon (total o parcial).
- Ablación por radiofrecuencia: Se lleva a cabo mediante una sonda con electrodos pequeños que destruyen células cancerosas.
- Criocirugía: Se basa en aplicar frío en el tejido anormal para congelarlo y destruirlo.

Radioterapia: Es una forma de tratamiento que utiliza rayos o partículas de alta energía para destruir células cancerosas. Si se administra antes de la cirugía, tiene como objetivo la reducción del tamaño del tumor para que no se diseminen células durante la intervención y ésta sea más fácil. Si se administra después, su objetivo es eliminar las células cancerosas que hayan podido quedar tras la intervención. La radioterapia puede administrarse de forma externa, mediante un aparato (acelerador lineal) que no entra en contacto con el paciente en ningún momento o de forma interna mediante materiales radiactivos en la zona del tumor (National Cancer Institute, 2019a).

1.3.2 Tratamiento sistémico

Se realizan a través de medicamentos administrados por vía oral o por vía intravenosa que son capaces de alcanzar las células cancerosas de todo el cuerpo.

- Quimioterapia
- Terapia dirigida
- Inmunoterapia

ESTADIO	TRATAMIENTO
Estadio 0	La escisión local o polipectomía pueden eliminar todo el cáncer y ser suficiente para el tratamiento. En lesiones de mayor tamaño se utiliza la resección del colon.

Estadio 1	Resección quirúrgica amplia y anastomosis.
Estadio 2	<ul style="list-style-type: none"> - Resección quirúrgica amplia y anastomosis. - La quimioterapia adyuvante en este estadio debe considerarse por parte del médico y del paciente.
Estadio 3	<ul style="list-style-type: none"> - Resección quirúrgica amplia y anastomosis - Quimioterapia adyuvante: Antes del 2000, el 5fluorouracilo (5FU) era la única opción de agente citotóxico utilizado para el cáncer de colon en estadio III. Se usaba solo o con leucovorina (LV). A partir del 2000 se utilizaban también la capecitabina, oxaliplatino, régimen CAPOX (ambos combinados), régimen FOLFOX. <p>CAPOX suele ser más activo como adyuvante.</p>
Estadio 4 y recidivante. Recidivante significa que ha vuelto a aparecer después de haber sido tratado.	<ul style="list-style-type: none"> - Resección quirúrgica en pacientes con enfermedad recurrente local, metástasis hepáticas o metástasis pulmonar u ovárica. - Radioterapia paliativa - Quimioterapia paliativa - Terapia dirigida

Tabla 2. Alternativas de tratamiento para el cáncer de colon según el estadio de la enfermedad (National Cancer Institute, 2019a).

Mayoritariamente, el cáncer de colon metastásico sigue siendo incurable, pero los avances en quimioterapia con citotóxicos y terapias dirigidas han mejorado la supervivencia general del paciente. En el tratamiento de primera línea utilizado para el cáncer de colon metastásico hay que considerar los factores clínicos y biomarcadores. Especialmente hay que tener en cuenta las mutaciones en el gen *BRAF* (homólogo de oncogén viral de sarcoma murino) y *RAS* (rats sarcoma), que elaboran las proteínas B-RAF y RAS encargadas del envío de señales y del crecimiento de las células. Para la elección del tratamiento de segunda línea hay que tener en

cuenta la terapia utilizada en el tratamiento de primera línea. Los agentes antiangiogénicos (inhibidores del factor de crecimiento de endotelio vascular VEGF) están indicados para la mayoría de pacientes, mientras que los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGF) no mejoran la supervivencia. Para la tercera línea es importante tener en cuenta el perfil molecular. Los tratamientos pueden incluir regorafenib (un inhibidor multikinasa), anticuerpos dirigidos EGFR en pacientes con tumores de tipo *RAS* normal, inhibidores de la proteína 1 de muerte celular para pacientes con inestabilidad de microsatélite (Modest et al., 2019). Los efectos adversos más comunes asociados a tratamientos de tercera línea son citopenias, fatiga, diarrea y síndrome de la mano pie. En pacientes que siguen este tratamiento y de líneas superiores, deben estar supervisados, principalmente en los dos primeros ciclos (Bekaii-Saab et al., 2019).

1.3.3 Tratamiento metástasis hepáticas

Aproximadamente el 50% de pacientes con cáncer de colon sufren metástasis hepáticas, el tratamiento de éstas se basa en:

- Cirugía. La metástasis hepática se considera resecable si cumple los siguientes requisitos:
 - Número de lesiones limitado.
 - Lesiones intrahepáticas.
 - Ausencia de compromiso vascular importante.
 - No debe existir enfermedad extrahepática o que ésta sea limitada.
 - Reserva funcional del hígado debe ser suficiente (National Cancer Institute, 2019b).
- Quimioterapia neoadyuvante para las que no pueden ser eliminadas mediante cirugía. Estudios demuestran que la administración de quimioterapia puede convertir una metástasis irresecable en resecable (Leonard, 2005).
- Ablación local. La ablación por radiofrecuencia utiliza electrodos aguja colocados a través de la piel y dentro del tumor hepático, a través de ellos se hace pasar una corriente eléctrica de alta frecuencia que elimina las células tumorales. Es una técnica eficaz y segura que no suele tener complicaciones en tumores que no superan los 3,5 cm de diámetro (Rossi, 1998). Ya que esta técnica elimina también parte de tejido sano que rodea el tumor, no se recomienda su uso en tumores cercanos a vasos sanguíneos importantes, diafragma o vías biliares. La radioterapia intersticial y la embolización (uso de partículas para impedir el flujo sanguíneo) también se han utilizado para el tratamiento de tumores no resecables de hígado (American Cancer Society, 2016).

- Quimioterapia adyuvante para metástasis hepáticas que son resecables.
- Quimioterapia intraarterial, se administra mediante infusión continua de fluorodeoxiuridina durante 14 días cada mes. En comparación con la quimioterapia sistémica, aumenta la tasa de respuesta y parece ser más eficaz (Kemeny, 1987).

2. OBJETIVOS

El objetivo principal es realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre los tratamientos farmacológicos empleados en pacientes con cáncer de colon, centrándose en etapas más avanzadas, cuando existe metástasis.

Objetivos específicos:

- Conocer los tratamientos actuales del cáncer de colon, centrándose en la farmacoterapia.
- Conocer la duración de los tratamientos (número de ciclos) y continuidad de éstos.
- Recopilar información sobre otras terapias utilizadas y sobre ensayos clínicos realizados para la búsqueda de nuevos fármacos.

3. METODOLOGÍA

Una vez planteados los objetivos y orientado el trabajo se realizó una búsqueda en distintas organizaciones de la salud especializadas en el cáncer como el Instituto Nacional del Cáncer, American Cancer Society y National Comprehensive Cancer Network. De estas organizaciones se recopiló la información general sobre el cáncer y sobre el cáncer de colon. Los datos estadísticos se recogieron de la Sociedad Española de Oncología Médica, así como de las organizaciones citadas anteriormente.

También se obtuvo información de revisiones bibliográficas obtenidas en la base de datos PubMed. Las palabras claves utilizadas para la búsqueda fueron: metastatic colorectal cancer, therapy, colon, chemotherapy.

La información sobre el mecanismo de acción de los medicamentos, la vía de administración, dosis recomendada, efectos secundarios, etc. fue recogida de la ficha técnica del centro de información de medicamentos (CIMA) de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y de la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Para la búsqueda de nuevos fármacos en ensayos clínicos se utilizó de nuevo la organización de Instituto Nacional del Cáncer. En el apartado ensayos clínicos respaldados por el NCI los criterios de búsqueda fueron cáncer colorrectal y carcinoma de colon metastásico.

4. RESULTADOS

4.1 Quimioterapia clásica

La quimioterapia es un tratamiento contra el cáncer en el que se utilizan medicamentos citotóxicos. Actúa sobre las células de rápida división por lo que además de destruir las células cancerosas también afecta a células de la médula ósea, epitelio de órganos del tejido digestivo y folículo piloso entre otros. Esto ocasiona múltiples efectos secundarios como son mielod depresión, alopecia, náuseas y vómitos, cansancio, diarrea y aparición de úlceras. Existen otros efectos adversos más específicos como es el síndrome de mano-pie en el que se observa enrojecimiento de las manos y pies, dolor, sensibilidad y pueden desarrollarse ampollas. Este síndrome puede aparecer durante el tratamiento con 5 fluorouracilo o capecitabina. Durante el tratamiento con oxaliplatino los efectos adversos más comunes son neuropatías (aparece entumecimiento, hormigueo en las manos y pies, sensibilidad en la garganta) y reacciones alérgicas. La diarrea es un síntoma muy común en la mayoría de los medicamentos pero especialmente con irinotecan, debe tratarse rápidamente para evitar la deshidratación.

La quimioterapia puede administrarse de dos formas diferentes:

- A través de la sangre o por vía oral los medicamentos llegan a la circulación sistémica y evitan que el cáncer se propague por otras áreas del cuerpo (quimioterapia sistémica).
- A través de la arteria que conduce al órgano o área donde se encuentra el cáncer (quimioterapia regional).

La quimioterapia se administra en ciclos, alternando periodos de tratamiento con periodos de descanso, estos últimos son importantes para permitir a las células sanas recuperarse de los daños producidos. Los ciclos suelen durar entre 2 y 4 semanas. Según el momento de la enfermedad en el que se administre, ésta se denomina de una manera u otra: La quimioterapia adyuvante se administra después de la cirugía para eliminar las células cancerosas que pueden haber quedado y la neoadyuvante se administra antes de la cirugía para reducir el tumor y así resultar más fácil la cirugía. En el cáncer en etapas avanzadas la quimioterapia puede ayudar a reducir el tumor y aliviar síntomas pero hay poca probabilidad de curar la enfermedad (American Cancer Society, 2018e). Esta quimioterapia suele denominarse paliativa.

Estos son los antineoplásicos aprobados por la FDA (Food and Drugs Administration) para el tratamiento del cáncer de colon metastásico:

- 5- fluorouracilo o 5FU:
Es un antimetabolito análogo del uracilo, componente del ácido ribonucleico (ARN). Inhibe la síntesis de ADN al bloquear el paso de ácido desoxiurídílico a timidílico por la enzima timidilato sintetasa e interfiere también en la síntesis de ARN. La

administración es intravenosa en forma de bolo, perfusión o perfusión continua siendo esta última la preferida y la que presenta mejor perfil de toxicidad. Inicialmente se administraba con levamisol pero estudios demuestran que la adición de leucovorina aumenta la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia general del paciente por lo que actualmente es lo que se utiliza. También se demostró que la duración del tratamiento quimioterapéutico es de 6 meses ya que los pacientes tratados durante 12 meses no muestran beneficios adicionales (Kosmider, Lipton, 2007). Leucovorina es el metabolito activo del ácido fólico y su función es estabilizar la unión del fluorouracilo a sus dianas terapéuticas. Generalmente el 5FU y LV se usan en combinación con otros agentes quimioterapéuticos como el irinotecan (régimen FOLFIRI), oxaliplatino (régimen FOLFOX) o ambos (régimen FOLFOXIRI). Estudios demuestran que el uso de estas combinaciones es aceptado en el tratamiento de primera línea de cáncer de colon metastásico. El rango de dosis recomendado de 5FU está entre 200-600 mg/m² y puede variar en función del régimen quimioterapéutico y según si la administración es por bolo IV o mediante perfusión IV. Los efectos secundarios más frecuentes son mielodepresión, neutropenia, leucopenia, anemia, inmunodepresión, hiperuricemia, trastornos gastrointestinales, alopecia y retraso en la cicatrización (CIMA, 2019). Antes del año 2000 era la única terapia citotóxica empleada como adyuvante en el cáncer de colon en estadio III y actualmente es muy empleada. A partir de ese año se desarrollaron fluoropirimidinas orales para vencer los inconvenientes asociados con la administración intravenosa de 5FU y así se descubrió la capecitabina (National Cancer Institute, 2019b).

- Capecitabina:

Es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxico, es el profármaco del 5FU. Se activa por la enzima timidina fosforilasa, que se encuentra en tejidos tumorales preferentemente pero también en tejidos normales a niveles más bajos. La administración es vía oral lo que supone una ventaja porque es más cómodo que la inyección intravenosa y también es preferible en términos de eficacia y seguridad. Se usa en quimioterapia adyuvante después de la cirugía en cáncer de colon en estadio III y en cáncer de colon metastásico. Se puede usar en monoterapia mediante la administración de 1.250 mg/m² dos veces al día (por la mañana y por la noche) durante 14 días seguidos de una semana de descanso, o en combinación con otros agentes quimioterápicos. En este caso la dosis inicial de capecitabina debe reducirse a 800-1000 mg/m² si la administración es dos veces al día durante 14 días seguidos de

una semana de descanso o a 625 mg/m^2 si la administración es de forma continua. Cuando se combina con irinotecan, la dosis inicial de capecitabina es de 800 mg/m^2 y el primer día 200 mg/m^2 de irinotecan. En combinación con cisplatino u oxaliplatino (CAPOX), hay que tener en cuenta la premedicación para proporcionar la hidratación y el tratamiento antiemético adecuado. Se recomienda que el tratamiento ya sea en monoterapia o en combinación dure 6 meses en pacientes con cáncer de colon en estadio III. Las RAM más frecuentes son trastornos gastrointestinales, síndrome mano-pie, fatiga, astenia, anorexia, cardiotoxicidad y trombosis. (CIMA, 2015).

- Oxaliplatino

Es un agente alquilante que actúa formando puentes intra e intercatenarios en el ADN interrumpiendo su síntesis. La administración es en forma de perfusión intravenosa. Se usa como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon en estadio III y cáncer de colon metastásico. La dosis utilizada para el tratamiento adyuvante es de 85 mg/m^2 cada dos semanas durante 12 ciclos (6 meses) y para el tratamiento de cáncer de colon metastásico se usa de la misma forma hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inadmisibles. El oxaliplatino se utiliza principalmente en combinación con 5FU y debe administrarse siempre antes de las fluoropirimidinas. Esta combinación (régimen FOLFOX) mejoró la supervivencia libre y global de la enfermedad frente a 5FU y LV solos. Las RAM más frecuentes del uso de oxaliplatino en combinación con 5FU son de carácter digestivo, hematológico y neurológico. (CIMA, 2019).

- Irinotecan

Es un derivado semisintético de la camptotecina, fármaco citotóxico que posee propiedades antiproliferativas. Inhibe a la enzima topoisomerasa I induciendo lesiones en el ADN monocatenario y por lo tanto bloqueando la replicación. El irinotecan es metabolizado por la enzima carboxilesterasa dando lugar a SN-38, metabolito que es más activo y citotóxico sobre las células tumorales. La administración de este fármaco es vía intravenosa mediante perfusión. Se puede usar en monoterapia en pacientes que han sido tratados previamente, en este caso la dosis recomendada es de 350 mg/m^2 en forma de perfusión durante 30-90 minutos cada 3 semanas, o también se puede usar en combinación en pacientes sin tratamiento previo. La combinación con 5FU y LV (FOLFIRI) bien puede seguir un régimen de tratamiento cada dos semanas o semanal, si el tratamiento es cada dos semanas la dosis se reduce a 180 mg/m^2 , seguidos de una infusión de 5FU y LV. Cuando se administra con cetuximab, el

irinotecan debe administrarse hasta una hora después de la finalización de la infusión de cetuximab. Estudios sobre el uso de cetuximab con el régimen FOLFIRI en pacientes con cáncer de colon en estadio IV muestran un aumento de la supervivencia sin progresión de la enfermedad, mientras que con el régimen FOLFOX no hubo diferencias significativas. Cuando se administra bevacizumab con el régimen FOLFIRI o FOLFOX mejora la progresión de la enfermedad y la supervivencia general, por lo que se considera aceptable. Las RAM más frecuentes causadas por irinotecan son: neutropenia, anemia, disminución del apetito, trastornos gastrointestinales, síndrome colinérgico, alopecia y astenia. (CIMA, 2017).

- Trifluridina y tipiracilo

Trifluridina es un análogo del nucleósido timidina que es fosforilada por la timidina quinasa y metabolizada a un sustrato del ADN interfiriendo en la función de éste e inhibiendo la proliferación celular. El tipiracilo es un inhibidor de la encima ATPasa ya que esta enzima degrada rápidamente a la trifluridina e impide que lleve a cabo su acción (EMA, 2016). La administración es vía oral y la dosis inicial recomendada es de 35 mg/m², sin exceder nunca los 80 mg por dosis, 2 veces al día del día 1 al 5 y del 8 al 12, repitiéndose cada 28 días (NCCN, versión 2.2019). Los efectos adversos que se dan con mayor frecuencia son diarrea, vómitos, náuseas, disminución del apetito, trastornos de la sangre y fatiga.

FOLFOX-4	OXALIPLATINO	Infusión de 85 mg/m ² durante 2 h el día 1.	2 semanas
	LEUCOVORINA	Infusión 200 mg/m ² durante 2 h los días 1 y 2.	12 ciclos
	FLUOROURACILO	Bolo IV de 400 mg/m ² e infusión de 600 mg/m ² durante 22 h los días 1 y 2.	
FOLFOX-6	OXALIPLATINO	Infusión de 85–100 mg/m ² durante 2 h el día 1.	2 semanas
	LEUCOVORINA	Infusión 400 mg/m ² durante 2 h el día 1.	12 ciclos
	FLUOROURACILO	Bolo IV de 400 mg/m ² seguido de	

		infusión de 2400-3000 mg/m ² durante 46 h, el día 1 y 2.	
FOLFIRI	IRINOTECAN LEUCOVORINA FLUOROURACILO	Infusión de 180 mg/m ² durante 2 h el día 1. Infusión de 400 mg/m ² durante 2 h el día 1. Bolo IV de 400 mg/m ² el día 1 e infusión de 2400-3000 mg/m ² durante 46 h cada 2 semanas.	2 semanas 12 ciclos
FOLFOXIRI	IRINOTECAN OXALIPLATINO LEUCOVORINA 5FU	Infusión de 165 mg/m ² durante 60 min. Infusión simultanea de 85 mg/m ² de oxaliplatino y 200 mg/m ² de LV durante 120 min. Infusión de 3200 mg/m ² durante 48 h.	2 semanas 12 ciclos
CAPOX	CAPECITABINA OXALIPLATINO	1000 mg/m ² 2 veces al día los días 1 y 14. 70 mg/m ² los días 1 y 8 cada 3 semanas.	3 semanas 8 ciclos
XELOX	CAPECITABINA OXALIPLATINO	1250 mg/m ² vía oral, 2 veces al día durante 2 semanas. Infusión IV de 130 mg/m ² el día 1 cada 3 semanas.	3 semanas 8 ciclos
ROSWELL PARK	5FU LEUCOVORINA	500 mg/m ² mediante bolo IV durante 6 semanas. Infusión IV de 500 mg/m ² durante 2 h.	8 semanas 3-4 ciclos
MAYO CLINIK	5FU LEUCOVORINA	400 mg/m ² mediante bolo IV los días 1-5. 20-25mg/m ² mediante bolo IV los	4 semanas 3-4 ciclos

		días 1-5.	
--	--	-----------	--

Tabla 3. Regímenes quimioterapéuticos más usados actualmente (National Cancer Institute, 2019b).

El régimen FOLFOX se puede combinar con bevacizumab (5 mg/kg), panitumumab (6 mg/kg) o cetuximab (500 mg/m² durante 2 horas) el día 1 cada dos semanas. Cetuximab también se puede administrar cada semana 400 mg/m² durante 2 horas y posteriormente 250 mg/m² durante 60 min. El régimen FOLFIRI se puede combinar con los fármacos descritos anteriormente y además con aflibercept (4 mg/kg) o ramucirumab (8mg/kg), ambos durante 60 min el día 1 cada dos semanas. El régimen FOLFOXIRI también se puede combinar con 5 mg/kg de bevacizumab el día 1 durante dos semanas. Con el régimen CAPEOX se administran 7.5 mg/kg de bevacizumab el día 1 cada tres semanas (NCCN, versión 2.2019).

La elección del régimen de tratamiento dependerá de varios factores:

- Dependientes del paciente: edad, salud, condición física, nutrición, otras enfermedades, decisión del paciente.
- Dependientes del tumor: localización del tumor, estadio de la enfermedad, estado de RAS, tipo de tumor.
- Dependientes del tratamiento: Tolerancia y eficacia de la quimioterapia, estado de mutación de RAS (SEOM, 2017).

Un análisis muestra que el uso de 5FU y LV no está aprobado en todos los pacientes con cáncer de colon en estadio II ya que no muestran beneficios significativos y la supervivencia general a 5 años es del 2% (International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators, 1999). En el ensayo intergrupar INT-0089 se asignaron al azar pacientes con cáncer de colon en estadio II y III en los grupos de tratamiento siguientes

- Mayo Clinic: Consiste en LV a bajas dosis + 5FU, durante 6 ciclos.
- Mayo Clinic con levamisol durante 6 ciclos.
- Roswell Park: Consiste en LV a altas dosis + 5FU, durante 4 ciclos.
- Levamisol solo durante 1 año.

Los resultados demostraron que no hay diferencia significativa entre el régimen Mayo Clinic y Mayo Clinic con levamisol (Haller et al., 2005) mientras que si hay una mayor supervivencia en el régimen Mayo Clinic en comparación con el régimen de levamisol sólo. El régimen Roswell Park se convirtió en el preferido por la facilidad de uso y por tener un perfil de toxicidad más bajo. El tratamiento de 5FU y LV durante 6-8 meses es igual de eficaz que durante 12 meses. Un estudio también comparó la capecitabina con el 5FU y LV e indicó que era una opción

equivalente. Se observó que al añadir oxaliplatino mejoraba la supervivencia general (National Cancer Institute, 2019b).

4.2 Terapias dirigidas

Son fármacos que actúan de forma preferente sobre genes o proteínas específicas del cáncer, por lo tanto suelen causar menos efectos adversos que los fármacos usados en quimioterapia. Algunas terapias dirigidas se encargan de detener la formación y crecimiento de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) necesarios para la supervivencia del tumor. Actúan sobre el factor de crecimiento del endotelio vascular VEGF, bloqueándolo y por lo tanto reduciendo la vascularización del tumor e inhibiendo la proliferación de células endoteliales (NCCN guidelines for patients, 2018). Estos fármacos son:

- Bevacizumab: anticuerpo monoclonal parcialmente humanizado.
- Ramucirumab: anticuerpo monoclonal totalmente humanizado.
- Aflibercept: molécula anti VEGF.

Los anticuerpos monoclonales son anticuerpos producidos por un solo tipo de linfocitos B. Se unen a cualquier célula con carácter antigénico, como son las células cancerosas y las destruyen. Pueden administrarse solos o para transportar medicamentos que ataquen a las células cancerosas. La administración de bevacizumab, ramucirumab y aflibercept es mediante infusión IV cada 2-3 semanas. Normalmente se administran con quimioterapia para aumentar la supervivencia del paciente en etapas avanzadas de cáncer. Los posibles efectos secundarios de estos medicamentos, aunque sean poco comunes, son: cansancio, HTA, sangrado, dolor de cabeza, pérdida de apetito, úlceras en la boca y diarrea (American Cancer Society, 2018d). Otros fármacos actúan uniéndose y bloqueando el factor de crecimiento epidérmico EGFR, proteína que contribuye a la proliferación de células cancerosas, angiogénesis e invasión celular. La afinidad de cetuximab a este factor es mayor que la de los ligandos endógenos. Los medicamentos usados en este tipo de terapia dirigida son:

- Cetuximab: Es un anticuerpo IgG1 monoclonal (EMA, 2009). Hay tumores que causan mutaciones en *KRAS*, *NRAS* (Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog) o *BRAF*, provocando la activación de las vías descendentes de EGF y por lo tanto no serían sensibles a cetuximab. La administración es mediante perfusión intravenosa y una hora antes de la primera perfusión se debe administrar un antihistamínico y un corticoide. Requiere monitorización hasta una hora después de la administración. En caso de reacciones anafilácticas es necesario suspender el tratamiento de manera inmediata y permanente. Otras reacciones adversas son reacciones cutáneas,

enfermedad intersticial pulmonar, alteración de los electrolitos, neutropenia, trastornos cardiovasculares y oculares (American Cancer Society, 2018d).

- Panitumumab: Es un anticuerpo humanizado IgG2 que impide la autofosforilación del EGFR inducida por los ligandos endógenos. Provoca la internalización de los receptores, inhibe el crecimiento celular e induce la apoptosis de las células cancerosas que expresen el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EMA, 2015).

La administración de cetuximab y panitumumab es por infusión IV 1 vez a la semana o cada 2 semanas y los efectos secundarios más habituales de ambos son problemas en la piel como erupciones y acné (American Cancer Society, 2018d).

- Regorafenib es un inhibidor de las cinasas que bloquea varias vías de tirosina quinasa, como las implicadas en la angiogénesis, oncogénesis y en el microambiente tumoral. Se usa para tratar el cáncer de colon avanzado cuando otros tratamientos ya no son útiles. La administración es vía oral, en el primer ciclo 80 mg diarios del día 1 al 7, 120 mg del día 8 al 14 y 160 mg del día 15 al 21, en los ciclos posteriores se administra 160 mg diariamente del día 1 al 21 cada 28 días (NCCN, versión 2.2019). Entre los efectos secundarios de este fármaco se encuentran cansancio, pérdida de apetito y el síndrome de mano-pie (American Cancer Society, 2018d).

4.3 Inmunoterapia

El sistema inmune es la defensa natural del cuerpo frente a infecciones y enfermedades. El objetivo de la inmunoterapia es incrementar la capacidad del sistema inmune para detectar y destruir células cancerosas.

Inhibidores de puntos de control inmunitarios

Se denominan puntos de control inmunitarios a las proteínas que regulan el funcionamiento normal del sistema inmune. Las células cancerosas también pueden expresar estas proteínas, evitando así el ataque de las células T del sistema inmune. Las células T tienen una proteína denominada PD1 (proteína de muerte celular programada 1) que cuando se une a su ligando evita que las células T actúen y destruyan otras células. Pembrolizumab y nivolumab son anticuerpos que bloquean la unión de la proteína PD1 con su ligando y por lo tanto aumentan la capacidad de las células T de destruir células cancerosas. Estos fármacos se utilizan en pacientes con tumores inestables de microsatélites (MSI-H). El fenotipo MSI-H está asociado a defectos en los genes MLH1 (mutL homolog 1), MSH2 (mutS homolog 2), MSH6 (mutS homolog 6) y PMS2 que participan en una ruta de reparación del ADN llamada Mismatch

Repair (reparación de desapareamiento de bases). Cuando esta ruta de reparación es deficiente, se generan errores al copiar las bases del ADN, generando mutaciones que pueden ser reconocidas por el sistema inmune. Se observa cuando uno de estos genes ha sido silenciado mediante metilación del ADN y en pacientes con cáncer colorrectal hereditario sin pólipos. La administración de pembrolizumab es mediante infusión IV de 2 mg/kg cada 3 semanas y de nivolumab es de 3 mg/kg cada 2 semanas. Los efectos secundarios son cansancio, sarpullidos en la piel, dolor de las articulaciones, náuseas y diarrea. Estos fármacos actúan potenciando el sistema inmune, pudiendo actuar sobre células normales de nuestro cuerpo además de sobre células cancerosas y provocar efectos secundarios más graves en los pulmones, hígado u otros órganos. Estos son menos frecuentes.

Ipilimumab aumenta la respuesta del sistema inmune bloqueando otra proteína presente en las células T: CTLA-4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico), encargada de mantener las células T controladas. Se usa con nivolumab, no puede usarse solo. La administración es mediante infusión IV cada 3 semanas por 4 tratamientos. Se administran 3 mg/kg de nivolumab y 1 mg/kg de ipilimumab. Los efectos secundarios son similares a los de pembrolizumab y nivolumab pero los más graves pueden ocurrir más a menudo y poner en riesgo la vida del paciente. Es importante notificarlos con rapidez y si es necesario suspender el tratamiento (American Cancer Society, 2018c).

4.4 Algoritmo para la farmacoterapia del cáncer de colon en etapas avanzadas

La primera consideración a la hora de elegir el tratamiento para un paciente de cáncer de colon con enfermedad avanzada es evaluar si el paciente puede o no puede ser tratado con una terapia intensiva.

La terapia inicial empleada para pacientes apropiados para una terapia intensiva puede ser una de las siguientes, dependiendo del tipo de paciente y tipo de tumor:

1. FOLFOX +/- bevacizumab
2. CAPEOX +/- bevacizumab
3. FOLFOX + cetuximab o panitumumab en cáncer con KRAS, BRAF, NRAS no mutados.
4. FOLFIRI +/- bevacizumab
5. FOLFIRI + cetuximab o panitumumab en cáncer KRAS, BRAF, NRAS no mutados.
6. FOLFOXIRI +/- bevacizumab
7. 5FU + LV +/- bevacizumab
8. Capecitabina +/- bevacizumab

Si en alguno de los **tres primeros casos, después de usar una terapia con oxaliplatino**, hay progresión de la enfermedad se continuará el tratamiento de la siguiente manera:

- a) FOLFIRI o Irinotecan
- b) FOLFIRI o Irinotecan + bevacizumab, aflibercept o ramucirumab
- c) FOLFIRI o Irinotecan + cetuximab o panitumumab en tumores con KRAS, BRAF, NRAS no mutados.
- d) Irinotecan + (cetuximab/panitumumab)+ vemurafenib, en tumores con mutación BRAF V600E.
- e) Dabrafenib + trametinib + (cetuximab/panitumumab), en tumores con mutación BRAF V600E.
- f) Encorafenib+ binimetinib + (cetuximab/panitumumab), en tumores con mutación BRAF V600E.
- g) (Nivolumab +/- ipilimumab) o pembrolizumab, en tumores MSI-H.
- h) Trastuzumab + (pertuzumab/ lapatinib), para HER-2 amplificado y RAS no mutado.

Después del tratamiento usado en los apartados a) o b) se procederá a la administración de Irinotecan + (cetuximab/ panitumumab) o regoragenib o trifluridine + tipiracil o (nivolumab + ipilimumab)/ pembrolizumab o por último trastuzumab + (pertuzumab/lapatinib).

Después del tratamiento usado en los apartados posteriores se procederá a la administración de regoragenib o trifluridine + tipiracil o (nivolumab + ipilimumab)/ pembrolizumab o por último trastuzumab + (pertuzumab/lapatinib).

Si después del tratamiento utilizado en los **casos 4 y 5, tras usar una terapia con irinotecan**, hay progresión de la enfermedad, se procederá al siguiente:

- a) FOLFOX o CAPEOX
- b) FOLFOX o CAPEOX + bevacizumab
- c) FOLFOX + (cetuximab/ panitumumab), en tumores KRAS, NRAS, BRAF no mutados.
- d) Irinotecan + (cetuximab/ panitumumab), en tumores KRAS, NRAS, BRAF no mutados.
- e) Irinotecan + (cetuximab/panitumumab)+ vemurafenib, mutación positiva BRAF V600E.
- f) Dabrafenib + trametinib + (cetuximab/panitumumab), mutación positiva BRAF V600E.
- g) Encorafenib+ binimetinib + (cetuximab/panitumumab), mutación BRAF V600E.
- h) (Nivolumab +/- ipilimumab) o pembrolizumab, en tumores MSI-H
- i) Trastuzumab + (pertuzumab/lapatinib), para HER-2 amplificado y RAS no mutado.

Después de la terapia utilizada en los apartados a, b y c se continuará con: Irinotecan + cetuximab/ panitumumab o regoragenib o trifluridine + tipiracil o (nivolumab + ipilimumab)/ pembrolizumab y por último trastuzumab + (pertuzumab/lapatinib).

Si después del tratamiento con el régimen **FOLFOXIRI + bevacizumab (caso 6)**, hay progresión de la enfermedad, se utilizará la siguiente terapia

- a) Irinotecan + (cetuximab/ panitumumab), en tumores KRAS, NRAS, BRAF no mutados.
- b) Irinotecan + (cetuximab/panitumumab)+ vemurafenib, mutación positiva BRAF V600E.
- c) Dabrafenib + trametinib + (cetuximab/panitumumab), mutación positiva BRAF V600E.
- d) Encorafenib+ binimetinib + (cetuximab/panitumumab), mutación positiva BRAF V600E.
- e) Regoragenib
- f) Trifluridine + tipiracil
- g) (Nivolumab + ipilimumab)/ pembrolizumab, en tumores MSI-H.
- h) Trastuzumab + (pertuzumab/lapatinib), para HER-2 amplificado y RAS no mutado.

Si después del tratamiento con **5FU/LV o capecitabina + bevacizumab (casos 7 y 8)**, hay progresión de la enfermedad, se procederá con la siguiente terapia:

- a) FOLFOX o CAPEOX
- b) FOLFOX o CAPEOX + bevacizumab
- c) FOLFIRI o irinotecan
- d) FOLFIRI o irinotecan + (bevacizumab, aflibercept o ramucirumab)
- e) Irinotecan + oxaliplatino +/- bevacizumab
- f) (Nivolumab + ipilimumab) o pembrolizumab, en tumores MSI-H.
- g) Trastuzumab + (pertuzumab/lapatinib), para HER-2 amplificado y RAS no mutado.

Después de los regímenes terapéuticos utilizados en los apartados a y b se procederá a administrar irinotecan +/- (cetuximab /panitumumab) o regoragenib o (nivolumab + ipilimumab)/ pembrolizumab o trastuzumab + (pertuzumab/lapatinib).

Después del tratamiento usado en los apartados c y d se procede a administrar FOLFOX o CAPEOX continuando con el tratamiento descrito en el párrafo anterior.

Para pacientes no apropiados para una terapia intensiva, inicialmente se puede administrar una de las siguientes terapias:

1. 5FU/LV +/- bevacizumab
2. Capecitabina +/- bevacizumab

3. Cetuximab/ panitumumab
4. Nivolumab o pembrolizumab
5. Nevolimumab + ipilimumab

Si después de esta terapia hay mejora en el estado funcional, hay que considerar la terapia descrita para pacientes apropiados para una terapia intensiva. (NCCN, versión 2.2019).

4.5 Ensayos clínicos

La información sobre todos los ensayos clínicos ha sido recogida de ensayos clínicos respaldados por el Instituto Nacional del Cáncer, de la página web <https://clinicaltrials.gov/>.

Los ensayos clínicos consisten en la evaluación experimental de un medicamento o una técnica en seres humanos para evaluar su eficacia y seguridad. Su objetivo es aumentar la eficacia de los tratamientos, disminuir la toxicidad y mejorar la calidad de vida del paciente (SEOM, 2017). Actualmente se siguen buscando fármacos y nuevas técnicas para mejorar la supervivencia en pacientes con cáncer de colon metastásico. Tanto la participación en los ensayos clínicos como la retirada es voluntaria y para participar se deben cumplir unos requisitos de inclusión y de exclusión.

Algunos de los ensayos clínicos actualmente activos son:

- Ensayo que estudia el efecto de atezolimumab con o sin cobimetinib en pacientes con cáncer colorrectal con metástasis en el hígado antes de la cirugía. La administración de atezolimumab junto a cobimetinib puede reducir el tamaño del tumor y facilitar la cirugía posterior. Ambos actúan interfiriendo en el crecimiento celular. El objetivo principal es detectar mediante una técnica inmunohistoquímica los cambios producidos en la respuesta de linfocitos T CD4 (cúmulo de diferenciación 4) y CD8 (cúmulo de diferenciación 8) en la metástasis hepática de cáncer de colon durante el tratamiento con atezolizumab con o sin cobimetinib. También tiene como objetivo identificar los cambios producidos en otras células como NK (Natural Killer) o células dendríticas, evaluar la tasa de respuesta, supervivencia general, supervivencia sin progresión y el perfil de toxicidad de atezolimumab y cobimetinib.

Los participantes se asignan a dos grupos diferentes:

1. Administración intravenosa de atezolizumab durante 60 min los días 1 y 15.

2. Administración intravenosa de atezolizumab los días 1 y 15 y además cobimetinib por vía oral una vez al día los días 1 y 21.

La duración del tratamiento es cada 28 días durante 2 ciclos si no hay progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Una vez finalizado el ensayo, se realiza una cirugía para extirpar la metástasis hepática y los participantes son seguidos cada 3 meses durante 2 años y luego cada 6 meses durante 3 años para ver la progresión. Es un ensayo de fase II. (ID: NCT03340558).

- Ensayo que estudia la actividad de anti- SEMA4D VX15/2503 con o sin ipilimumab/nivolumab en pacientes con cáncer de colon con metástasis hepática que se puede extirpar mediante cirugía. Estudios demuestran que la SEMA4D (semaforina4D) contribuye al crecimiento vascular y propagación del tumor. El anticuerpo VX15/2503 se une a la semaforina 4D impidiendo su unión con el receptor plexinB1 y por lo tanto inhibiendo la angiogénesis y la proliferación del tumor. El objetivo de este ensayo es determinar los efectos de estos anticuerpos sobre el sistema inmune en la zona del tumor y en la sangre periférica. Los pacientes se asignan al azar en los siguientes grupos:

1. Cirugía
2. Administración intravenosa del anticuerpo monoclonal VX15/2503 anti-SEMA4D durante 60 min el día 1. A partir de los días 22-36 se realiza la cirugía.
3. Administración intravenosa de anti-SEMA4D VX15/2503 durante 60 min e ipilimumab durante 90 min el día 1. De la misma manera que en el grupo 2, los participantes se someten a cirugía a partir de los días 22-36.
4. Administración intravenosa de anti-SEMA4D VX15/2503 durante 60 min y nivolumab durante 60 min el día 1. Posteriormente se someten a cirugía a partir de los días 22-36.

Una vez completado el tratamiento, los pacientes son seguidos a los 90 días y luego cada 12 semanas. Es un ensayo de fase I (ID: NCT03373188).

- Ensayo en el que se estudia a 36 pacientes con cáncer de colon con metástasis hepática. El tratamiento consiste en la inyección intrahepática de talimogene laherparepvec junto con atezolizumab. El objetivo es evaluar la seguridad de este tratamiento que consiste en la administración de talimogene laherparepvec mediante una inyección intrahepática el primer día de cada ciclo, durante un máximo de 12

ciclos y atezolizumab mediante infusión intravenosa el primer día de cada ciclo. Los ciclos son de 3 semanas. Tras la primera evaluación radiográfica, si todas las lesiones hepáticas han sido inyectadas pero no se ha utilizado el volumen de 4 ml, se inyectará en las lesiones tumorales cutáneas. Este tratamiento continúa hasta toxicidad inaceptable, respuesta completa, problema de salud o necesidad de un tratamiento alternativo. Del ciclo 1 al 12 se revisa la administración de talimogene laherparepvec; en los ciclos 1, 3 y 6 se realiza una biopsia del tumor hepático y en los ciclos 4, 7, 10, 13 y cada 3 ciclos las evaluaciones de respuesta se completarán con una evaluación radiográfica y clínica del tumor. Es un ensayo de fase I (ID: NCT03256344).

- Ensayo en el que se evalúa los efectos adversos de la bomba Medtronic y el catéter Codman. Son dispositivos que necesitan cirugía para colocarse directamente en el hígado. A través de estos dispositivos se administra quimioterapia a las células tumorales y se reduce el tamaño del tumor. Los participantes reciben floxuridina, dexametasona, heparina y solución salina el primer día y heparina y solución salina el día 15. El día 15 del curso 1 y el día 1 y 15 de los cursos posteriores, los participantes recibirán la quimioterapia estándar. Los cursos se repiten cada 28 días hasta 2 años si no hay progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Es un ensayo de fase II (ID: NCT03693807).
- Ensayo de fase II en el que se estudia MVT-5873, un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado que actúa contra CA 19-9 (antígeno carbohidrato o antígeno sializado de Lewis) que produce cáncer de colon metastásico. El objetivo de este ensayo es evaluar la seguridad de la administración de MVT 5873. Se administra antes de la cirugía y 1 o 2 semanas después los pacientes son controlados y tratados. Después, los pacientes recibirán el anticuerpo cada semana durante 1 mes y luego cada dos semanas durante 2 meses. Normalmente es bien tolerado, los incrementos de las enzimas aspartato transaminasa y alanina transaminasa (AST/ALT) son limitantes de la dosis. Criterios de inclusión: Pacientes con tumor de colon con metástasis en el hígado, tumor de páncreas y de conductos biliares (ID: NCT03801915).

5. DISCUSIÓN

Los criterios que sigue el oncólogo para la elección de un tratamiento u otro se basan en los resultados de supervivencia y la relación coste-beneficio de estos tratamientos, mientras que

la decisión de aumentar, disminuir la dosis o suspender el tratamiento viene condicionado por los efectos adversos de los fármacos. Para la elección del tratamiento el oncólogo también tiene que tener en cuenta la decisión del paciente que puede preferir la administración de fármacos vía oral por mayor comodidad, para evitar el desplazamiento al hospital o tener un menor riesgo de complicaciones o puede preferir la vía intravenosa porque supone una mayor eficacia, porque la administración de comprimidos por vía oral supone un periodo de tiempo mayor o porque la administración por vía oral requiere mayor organización. Los fármacos que se administran vía oral, por ejemplo capecitabina, tienen menos efectos adversos y mejoran la calidad de vida del paciente por lo que reducen los costes del sistema sanitario (Poquet Jornet., 2011). Estudios demuestran que la administración de capecitabina en pacientes con cáncer de colon en estadio III supuso un ahorro de 7.025 dólares en comparación con el régimen de tratamiento Mayo Clinic, que utiliza 5FU y LV vía intravenosa (Douillard et al., 2007). Esto ocurre porque aunque capecitabina tiene un precio superior, los efectos adversos asociados al tratamiento intravenoso y el aumento de número de visitas al hospital hacen que capecitabina tenga un coste del 57% menos (Cassidy et al., 2006) y por lo tanto sea más coste-efectiva. El coste total asociado al tratamiento con 5FU/LV para el cáncer de colon metastásico es de 22.566 dólares y de 12.576 dólares con capecitabina (De Benito et al., 2010). En la elección del tratamiento hay que tener en cuenta el AVAC (años de vida ajustados por calidad de vida) con unos costes razonables (Brock, 2010). A menudo los fármacos antineoplásicos exceden los 100.000 dólares/ AVAC. Por ejemplo el precio de bevacizumab está entre 200.000 y 300.000 dólares/AVAC. El Instituto Británico para la Salud y Excelencia Clínica (NICE) ha recomendado que no sea financiado por el National Health Service (NHS) ya que excede los 40.000 dólares y no resulta rentable. Excepto para los cánceres poco conocidos.

RÉGIMEN TERAPÉUTICO	COSTE
Clínica Mayo: Bolus mensual de fluorouracilo	63 \$
Roswell Park: Bolus semanal de 5FU+ LV	304 \$
Bolus de 48h bisemanal de 5FU/LV	363 \$
FOLFIRI	9.831 \$
FOLFOX	11.889 \$
Bevacizumab + FOLFIRI o FOLFOX	21.000 \$
Cetuximab + FOLFIRI	30.700 \$

Tabla 4. Coste de ocho semanas de tratamiento en el cáncer de colon metastásico (Poquet Jornet., 2011).

Aunque no hay estudios de farmacoeconomía sobre inmunoterapia (nivolumab, pembrolizumab e ipilimumab) en el cáncer de colon, sí los hay para otros cánceres. Al comparar el ratio de incremento coste- efectivo de nivolumab con otros fármacos, se concluye que es mayor en relación con cetuximab, metotrexato o docetaxel por lo que no se considera una opción rentable en cáncer de cabeza y cuello (HNC). En el cáncer de pulmón de células no pequeñas, nivolumab no es rentable en un cohorte general. Pembrolizumab si es rentable tanto en el cáncer de pulmón no microcitico tratado previamente como en el diagnosticado recientemente. En el cáncer genitourinario, estudios demuestran que nivolumab y pembrolizumab no son rentables. En el melanoma metastásico la monoterapia con ipilimumab resulta menos rentable que la monoterapia con nivolumab o pembrolizumab o la terapia combinada de nivolumab e ipilimumab (Verma et al., 2018).

6. CONCLUSIONES

- Se ha realizado una revisión sobre la terapia del cáncer de colon. Respecto a las terapias no farmacológicas destaca la cirugía y la radioterapia, que son las primeras opciones de tratamiento en los estadios iniciales de la enfermedad.
- Respecto a la terapia farmacológica, los regímenes quimioterapéuticos FOLFOX y FOLFIRI están aceptados como tratamiento de primera línea para el cáncer de colon en etapas más avanzadas ya que mejora la supervivencia general del paciente respecto al fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino e irinotecan usados en monoterapia.
- El desarrollo de nuevos fármacos para combatir el cáncer de manera más específica ha prolongado la supervivencia de pacientes con cáncer de colon y han reducido los efectos adversos. Dentro de estos fármacos se encuentran los de terapia dirigida: bevacizumab (inhibidor de VEGF), cetuximab y panitumumab (inhibidores de EGFR).
- El desarrollo de nuevos fármacos se ha centrado en inmunoterapia, especialmente en los inhibidores de puntos de control inmunitarios (nivolumab y pembrolizumab).

7. ABREVIATURAS

- RAS: Familia de secuencias de ADN asociadas a retrovirus. Se aisló de ratas con sarcoma. Son reguladores moleculares que intervienen en la transmisión de señales de proliferación y apoptosis.
- KRAS: Familia de secuencias de ADN asociadas a retrovirus (ras) originalmente aisladas de los virus del sarcoma murino Harvey (H-ras, Ha-ras, rash) o Kirsten (K-ras, Ki-ras or rasK).
- NRAS: Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog.

- BRAF: Homólogo de oncogén viral de sarcoma murino. Es un proto-oncogen.
- BRCA: Breast Cancer (cáncer de mama). Es un gen implicado en el cáncer de mama.
- TP53: Tumor protein 53. Es una proteína supresora de tumores.
- PTEN: Phosphatase and tensin homolog. Es una proteína supresora de tumores.
- VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular
- EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico.
- EGF: Factor de crecimiento epidérmico
- 5FU: 5 fluorouracilo
- LV: Leucovorina
- FOLFOX: Ácido folínico-fluorouracilo-oxaliplatino
- FOLFIRI: Ácido folínico-fluorouracilo-irinotecan
- CAPOX: capecitabina-oxaliplatino
- FOLFOXIRI: Ácido folínico-fluorouracilo-oxaliplatino-irinotecan
- MSI-H: Tumor inestable de microsatélite
- MLH1: mutL homolog 1
- MSH2 y MSH6: mutS homolog 2 y 6 respectivamente.
- PMS2 endonucleasa de reparación no coincidente
- CTLA-4: antígeno 4 del linfocito T citotóxico
- PD1: Proteína de muerte celular programada.
- TEP: Tomografía por emisión de positrones. Se utiliza una sustancia radiactiva que actúa como marcador para buscar una patología.
- Linfocito T CD: Cúmulo de diferenciación.
- NK: Natural Killer.
- SEMA4D: Proteína de la familia semaforina que en los seres humanos está codificada por el gen *SEMA4*. Implicada en procesos de angiogénesis y propagación tumoral.
- Anti- SEMA4D VX15/2503 (pepinemab): Anticuerpo monoclonal IgG4 contra la semaforina D4 (SEMA 4D). Tiene actividad inmunomoduladora y antineoplásica.
- El CA 19-9 (antígeno carbohidrato 19-9 o antígeno sializado de Lewis). Es un marcador tumoral.
- MVT-5873: Su nombre se debe a MabVax Terapéutica. Es un anticuerpo monoclonal contra CA 19-19.
- AST/ALT: Aspartato transaminasa y alanina transaminasa.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. AECC. Cáncer de colon [en línea]. 2018a [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-colon>
2. AECC. Pronostico cáncer de colon [en línea]. 2018b [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-colon/evolucion-cancer-colon>
3. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Informacion Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en abril 2019]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
4. American Cancer Society. ¿Cómo se origina el cáncer de colon? 2018a [Consultado en abril 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/acerca/que-es-cancer-de-colon-o-recto.html>
5. American Cancer Society. Estadísticas cáncer colorrectal. 2019 [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/about/key-statistics.html>
6. American Cancer Society. Etapas del cáncer colorrectal. 2018b [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/staged.html>
7. American Cancer Society. Inmunoterapia para el cáncer colorrectal. 2018c [Consultado en marzo 2019]. Disponible en : <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/tratamiento/inmunoterapia.html>
8. American Cancer Society. Medicamentos de terapia dirigida contra el cáncer colorrectal. 2018d [Consultado en abril 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/tratamiento/terapia-dirigida.html>
9. American Cancer Society. Quimioterapia para el cáncer colorrectal. 2018e [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/tratamiento/quimioterapia.html>
10. American Cancer Society. Tratamiento del cáncer de hígado: Ablación del tumor para el cáncer de hígado. 2016 [Consultado en marzo 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-higado/tratamiento/ablacion-del-tumor.html>
11. Bekaii-Saab T, Kim R, Kim TW, O'Connor JM, Strickler JH, Malka D et al. Third- or Later-line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: Reviewing Best Practice. Clin Colorectal Cancer. 2019. 18(1):117-129.

12. Brock DW. Ethical and value issues in insurance coverage for cancer treatment. *The Oncologist*. 2010; 15 (suppl 1):36-42.
13. Cassidy J, Douillard JY, Twelves C, McKendrick JJ, Scheithauer W, Bustová I et al. Pharmacoeconomic analysis of adjuvant oral capecitabine vs intravenous 5-FU/LV in Dukes' C colon cancer: the X-ACT trial. *Br J Cancer*. 2006; 94:1122-9.
14. De Benito A, Caballo B, Gómez J, Moyano N, Giménez E, Prior M et al. Estudio comparativo de costes del tratamiento oral con Xeloda y Tarceva frente al tratamiento quimioterápico intravenoso desde la perspectiva de una aseguradora privada española. *Rev Esp Econ Salud*. 2010; 9:28-36.
15. Douillard JY, Tilleul P, Ychou M, Dufour P, Perrocheau G, Seitz JF et al. Cost consequences of adjuvant capecitabine, Mayo Clinic and de Gramont regimens for stage III colon cancer in the French setting. *Oncology*. 2007; 72(3-4):248-54.
16. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol*. 1999; 17(5):1356-63.
17. EMA: Agencia Europea del Medicamento [en línea]. [Consultado en abril 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en>
18. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: Intergroup final report 0089. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (34): 8671-8.
19. J.E. Poquet Jornet, F.J. Carrera-Hueso, J.M Gasent Blesa, M. Peris Godoy. Aspectos farmacoeconomicos de los citostaticos orales. *Farm Hosp*. 2011; 35(Supl 2):25-31.
20. Kemeny N, Daly J, Reichman B, Geller N, Botet J, Oderman P. Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. A randomized trial. *Ann Intern Med*. 1987; 107(4):459-65.
21. Kosmider S, Lipton L. Adjuvant therapies for colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(28):3799–3805.
22. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005; 23 (9): 2038-48.
23. Modest DP, Pant S, Sartore-Bianchi A. Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2018; 109: 70-83.
24. National Cancer Institute. ¿Qué es el cáncer? [en línea]. 2015 [Consultado en marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es#tipos>

25. National Cancer Institute. Cancer de colon (PDQ®)- Version para pacientes [en línea]. 2019a. [Consultado en marzo de 2019]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/colorrectal/paciente/tratamiento-colorrectal-pdq#_93
26. National Cancer Institute. Cancer de colon (PDQ®)- Version para profesionales de la salud [en línea]. 2019b. [Consultado en marzo de 2019]. Disponible en: https://www.cancer.gov/espanol/tipos/colorrectal/pro/tratamiento-colorrectal-pdq#_3
27. National Cancer Institute. Causas y prevención: genética del cáncer [en línea]. 2017 [Consultado en marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/genetica>
28. National Cancer Institute. Ensayos clínicos respaldados por el NCI. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/search/r?t=C2955&st=C156097&a=&q=&loc=0&tt=&tp=&tid=&in=&lo=&rl=2>
29. National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Patients. Colon cancer. 2018 <https://www.nccn.org/patients/guidelines/colon/>
30. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Colon cancer (version 2.2019). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
31. National Library of Medicine. Clinicaltrials.gov [en línea]. [Consultado en abril 2019]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>
32. Rossi S, Buscarini E, Garbagnati F, Di Stasi M, Quaretti P, Rago M, et al. Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode. *AJR Am J Roentgenol.* 1998; 170 (4): 1015-22.
33. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [en línea]. [Consultado en abril 2019]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/colon-recto?start=13>
34. Vivek Verma, Tanja Sprave, Waqar Haque, Charles B. Simone II, Joe Y. Chang, James W. Welsh et al. A systematic review of the cost and costeffectiveness studies of immune checkpoint inhibitors. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.* 2018; 6:128.