

# Cáncer de colon: terapéutica actual

Punto Farmacológico



## SUMARIO

### **I. Justificación**

### **II. Introducción: definición y clasificación**

### **III. Epidemiología y factores de riesgo**

- Síndromes de predisposición hereditaria
- Historia personal o familiar
- Condiciones de salud del paciente
- Factores ambientales y sociales

### **IV. Tratamiento**

- Farmacoterapia del CCR
- Terapia no farmacológica
- Estrategias de tratamiento

### **V. El papel asistencial del farmacéutico**

### **VI. Bibliografía**

## JUSTIFICACIÓN

El cáncer de colon es el tercer cáncer más común a nivel mundial. En España, esta neoplasia es causa de alrededor de 11 000 fallecimientos anuales, con una prevalencia que se estima que es superior a los 200 000 casos. Aunque es bien conocido que el riesgo de padecer este tipo de cáncer aumenta con la edad, en las últimas décadas se está detectando un preocupante aumento de casos en personas menores de 30 años que podría estar relacionado con un cambio de los hábitos dietéticos y con la obesidad a edades tempranas. Debido a la relevancia sanitaria de esta enfermedad y con el objetivo de potenciar las posibilidades de prevención mediante hábitos de vida saludables, el 31 de marzo de cada año se celebra el **Día Mundial del Cáncer de Colon**.

La información epidemiológica disponible indica un aumento evidente de la incidencia de este tipo de cáncer a partir de los 50 años de vida, motivo por el cual muchos países, entre los que se encuentra España, han implementado estrategias de prevención basadas en el cribado poblacional. Estas estrategias han demostrado ser efectivas en la reducción de la incidencia y de la mortalidad por cáncer colorrectal. Concretamente en el caso de España, se ha diseñado un programa de cribado dirigido a las personas de entre 50 y 69 años que entró en vigor en el año 2014 y que para el año 2024 debería, de acuerdo a sus objetivos, alcanzar de manera prácticamente universal a la población diana. La prueba de cribado consiste en la detección de sangre oculta en heces a partir de una muestra que el paciente puede tomar de manera ambulatoria y que posteriormente se analiza por métodos inmunoquímicos en laboratorio. Un resultado positivo no indica necesariamente que el paciente padezca cáncer colorrectal, sino que esta posibilidad deberá confirmarse con pruebas más exhaustivas, generalmente mediante una colonoscopia que permitirá visualizar la posible presencia de las lesiones típicas de la enfermedad, los pólipos colónicos.

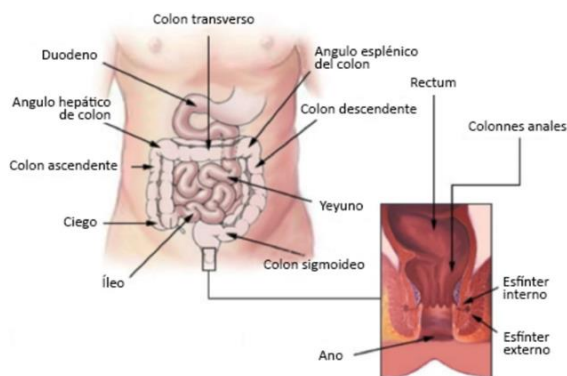
Las farmacias ejercen un papel clave en la estrategia de prevención, participando en los

programas de cribado mediante la dispensación a la población diana del kit de recogida de muestra y la posterior realización de la prueba en algunas Comunidades Autónomas y ofreciendo también educación sanitaria orientada a la prevención en el marco de los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales, por la relevancia que en esta patología tienen los factores de riesgo evitables. Por otra parte, la cercanía de los farmacéuticos para con los pacientes sitúa a estos profesionales sanitarios en una posición privilegiada para la detección precoz, teniendo en cuenta que los síntomas más habituales de este tipo de cáncer son el cambio en los hábitos intestinales, la fatiga y una pérdida involuntaria de peso.

El Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF) es consciente de esta importante labor asistencial de las farmacias comunitarias, y por ello ha colaborado con la campaña emprendida por la Asociación Española Contra el Cáncer con motivo de este Día Mundial, visibilizando la acción del farmacéutico comunitario en la prevención y detección precoz del cáncer de colon. También coincidiendo con esta efeméride, el CGCOF publica el presente Punto Farmacológico, que aborda las características más destacadas de esta enfermedad, con especial énfasis en su farmacoterapia y en el importante papel que los farmacéuticos en sus distintos ámbitos de actuación asistencial desempeñan en su prevención y tratamiento.

## INTRODUCCIÓN. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

El **cáncer colorrectal** (en adelante, CCR) se produce cuando las células del revestimiento interno del intestino grueso crecen de forma incontrolada, desarrollando la capacidad de invadir órganos a distancia. Dependiendo del lugar de origen (**Figura 1**), el CCR puede clasificarse como **cáncer de colon** estrictamente hablando, cuando los tumores se presentan en el colon ascendente o derecho, en el colon transverso o en el colon descendente o izquierdo; y como **cáncer de recto**, cuando los tumores se producen en esta localización distal.



**Figura 1.** Intestinos delgado y grueso. Tomada de (ES-MO, 2016).

Históricamente se han propuesto diferentes clasificaciones según el estadio de la enfermedad. La primera, propuesta en 1932, dividía la enfermedad en tres estadios dependiendo de la profundidad de la infiltración del tumor y la afectación o ausencia de afectación de ganglios linfáticos (A, B y C). Esta clasificación fue modificada para diferenciar dos subestadios –B y C– que consideraban si la infiltración tumoral sobrepasaba la muscular propia<sup>1</sup>. Posteriormente se introdujo un estadio D para los casos en los que se confirmaban metástasis a distancia, con un peor pronóstico.

Actualmente, el sistema más utilizado para clasificar el CCR es la clasificación TNM (*tumor, node, metastasis*) de la *American Joint*

*Committee on Cancer* (AJCC), que tiene en cuenta el tamaño tumoral (T), la afectación de los ganglios linfáticos regionales (N) y la invasión de los órganos a distancia (M) (**Tabla 1**). Dependiendo de las características presentadas a nivel individual, esta clasificación permite establecer un pronóstico y guiar el tratamiento.

En líneas generales, el CCR es una enfermedad que habitualmente se desarrolla a lo largo de varios años, a partir de lesiones y pólipos (**Figura 2**) con tendencia neoplásica como consecuencia de la mutación en determinados genes. La morfología y características moleculares de estas lesiones se relacionan con los genes concretos en los que se han producido mutaciones y permite distinguir varias posibles vías de desarrollo (IARC, 2019), descritas a continuación.

El adenoma clásico es el precursor más frecuente del CCR. Se trata de una lesión neoplásica frecuentemente relacionada con mutaciones en el gen *APC*. Se pueden distinguir tres tipos de este adenoma en función de sus características “vellosas”<sup>2</sup>: el adenoma tubular (<25% de adenomas vellosos), el adenoma tubulovelloso (25-75% vellosos) y el adenoma velloso (>75% vellosos). Se pueden distinguir también los adenomas avanzados, que son aquellos con un tamaño superior a 10 mm y/o de tipo tubulovelloso o velloso y/o con un alto grado de neoplasia y están asociados a un mayor riesgo de desarrollar nuevos adenomas y CCR.

<sup>1</sup> La muscular propia es una de las cuatro capas de tejido que componen la pared intestinal. Estas cuatro capas, desde la luz intestinal hacia el exterior son: mucosa, submucosa, muscular propia y serosa o adventicia.

<sup>2</sup> El concepto de “vellosidad” en este contexto hace referencia a las características morfológicas del adenoma. Un adenoma velloso presenta proyecciones en forma de dedo o de hoja hacia la luz intestinal y la vellosidad se relaciona con un mayor riesgo de progresión hacia una neoplasia maligna.

**Tabla 1.** Clasificación TNM. Tomada de (Rodríguez *et al.*, 2017).

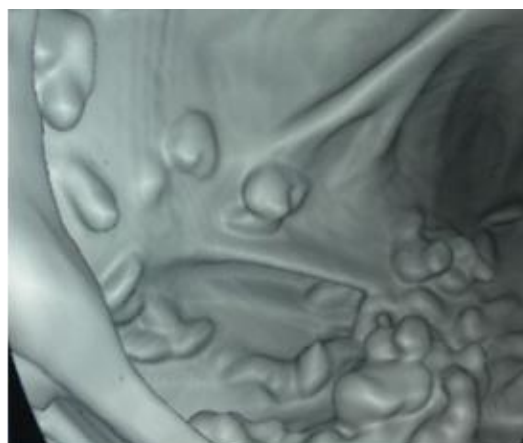
ESTADIO	T	N	M	DUKES	AC	LEYENDA
0	Tis	N0	M0	-	-	T Tx: La presencia del tumor primario no ha podido ser establecida T0: No hay evidencia de tumor primario
I	T1	N0	M0	A	A	Tis: Carcinoma <i>in situ</i> . Tumor intraepitelial o que invade la lámina propia
	T2	N0	M0	A	B1	T1: El tumor invade la submucosa
IIA	T3	N0	M0	B	B2	T2: El tumor invade la muscular propia
IIB	T4a	N0	M0	B	B2	T3: El tumor invade el tejido pericólorrectal a través de la muscular propia
IIC	T4b	N0	M0	B	B3	T4a: El tumor penetra la superficie del peritoneo visceral T4b: El tumor invade o está adherido a otros órganos o estructuras
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1	N Nx: La afectación ganglionar regional no ha podido ser establecida N0: No hay evidencia de afectación ganglionar regional
	T1	N2a	M0	C	C1	N1: Metástasis en 1 a 3 ganglios regionales
IIIB	T3-T4a	N2b	M0	C	C2	N1a: Metástasis en 1 ganglio regional N1b: Metástasis en 2-3 ganglios regionales
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2	N1c: Depósitos tumorales en la subserosa, mesenterio o tejidos pericólicos o perirrectales no peritoneales, sin afectación ganglionar
	T1-T2	N2b	M0	C	C1	N2: Metástasis en 4 o más ganglios regionales
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2	N2a: Metástasis en 4-6 ganglios regionales
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2	N2b: Metástasis en más de 7 ganglios regionales
	T4b	N1-N2	M0	C	C3	M M0: No metástasis a distancia M1: Metástasis a distancia
IVA	T	N	M1a	-	-	M1a: Metástasis a distancia confinadas a un único órgano, que no incluya el peritoneo (hígado, pulmón, ganglios linfáticos no regionales, etc.)
IVB	T	N	M1b	-	-	M1b: Metástasis a distancia en más de un órgano o a nivel peritoneal

El adenoma clásico es el precursor más frecuente del CCR. Se trata de una lesión neoplásica frecuentemente relacionada con mutaciones en el gen *APC*. Se pueden distinguir tres tipos de este adenoma en función de sus características “vellosas”<sup>3</sup>: el adenoma tubular (<25% de adenomas vellosos), el adenoma tubulovelloso (25-75% vellosos) y el adenoma velloso (>75% vellosos). Se pueden distinguir también los adenomas avanzados, que son aquellos con un tamaño superior a 10 mm y/o de tipo tubulovelloso o velloso y/o con un alto grado de neoplasia y están asociados a un mayor riesgo de desarrollar nuevos adenomas y CCR.

Se pueden distinguir también pólipos serrados, denominados así por presentar una morfología en forma similar a una sierra, y que se pueden asociar también al desarrollo de la enfermedad. El más común es el pólipo hiperplásico, que habitualmente es inferior a 5 mm de diámetro y se presenta en las zonas más distales del colon. El pólipo hiperplásico,

no obstante, tiene un potencial de malignización muy bajo.

Por el contrario, los pólipos hiperplásicos microvesiculares más proximales tienen una mayor tendencia a progresar hacia las denominadas lesiones serradas sésiles, que se consideran un tipo de lesión precursora del CCR. La neoplasia puede ocurrir en más de un 30% de este tipo de lesiones, que habitualmente presentan mutación en el gen *BRAF* y un fenotipo metilador de las islas CpG, que provoca inestabilidad en los microsatélites.



**Figura 2.** Pólipos colónicos. Tomada de (Meseeha *et al.*, 2022).

<sup>3</sup> El concepto de “vellosidad” en este contexto hace referencia a las características morfológicas del adenoma. Un adenoma velloso presenta proyecciones en forma de dedo o de hoja hacia la luz intestinal y la vellosidad se relaciona con un mayor riesgo de progresión hacia una neoplasia maligna.

Existe un tercer tipo de lesiones y pólipos serrados, el denominado adenoma serrado tradicional. Se trata de un tipo raro, que representa entre el 0,5% y el 2,5% de los pólipos colorrectales. El citoplasma de estas célu-

las suele ser característicamente eosinofílico y su núcleo elongado. Habitualmente presentan mutaciones en el gen *KRAS* y el riesgo de progresión hacia adenomas avanzados o CCR es aproximadamente el doble respecto a los adenomas clásicos.

## EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El CCR es el tercer cáncer más prevalente a nivel mundial. De acuerdo al informe *Las cifras del cáncer en España* (SEOM, 2023), se estima que en el año 2020 en España había una prevalencia de más de 220 000 casos de cáncer de colon, de los cuales el aproximadamente el 56% se presentaban en hombres y el 44% en mujeres. En el caso de los cánceres de recto, se estima que en ese año había 110 000 pacientes con esta enfermedad, siendo también más prevalente entre los varones (58% vs. 42%). El cáncer de colon ocuparía así el tercer lugar en frecuencia en el varón, tras los tumores de próstata y pulmón, y el segundo en la mujer, tras el cáncer de mama. En 2021 fallecieron en España 11 000 personas como consecuencia del cáncer de colon y 4000 debido a tumores malignos del recto, de la porción rectosigmoide y del ano.

A nivel de la Unión Europea de los 27, la incidencia media de cáncer de colon se encuentra en 49 casos por 100 000 habitantes, encontrándose España por encima de esa media con 59 casos por 100 000 habitantes, de acuerdo a los datos del *European Cancer Information System* (2020). Respecto a la tasa de mortalidad por cáncer de colon, la media europea se encuentra en 24 casos por 100 000 habitantes siendo ligeramente superior en España, con 26 casos por 100 000 habitantes.

De acuerdo a los datos del *National Cancer Institute*<sup>4</sup> (NCI) de Estados Unidos, la supervivencia a cinco años en el CCR es del 65%, pero varía de manera importante dependiendo del estadio del tumor en el momento del diagnóstico. En el caso de los tumores localizados, la supervivencia es del 91%, desciende

al 73% en tumores que afectan a ganglios linfáticos regionales y tan solo alcanza el 15% cuando la enfermedad se ha diseminado a distancia.

El riesgo de padecer CCR aumenta con la edad, especialmente a partir de los 50 años. Según datos del NCI, la edad mediana al diagnóstico para el CCR es de 67 años, pero se está observando una preocupante tendencia de aumento de la incidencia en población joven sin factores genéticos identificados de aumento del riesgo (Giannakis *et al.*, 2023), de modo que a pesar de que la incidencia global de CCR se ha reducido desde la década de los 90 del siglo XX, la incidencia ajustada por edad se ha doblado en pacientes menores de 30 años, probablemente como consecuencia de la exposición a factores de riesgo relacionados con el estilo de vida, como la obesidad o el sedentarismo.

Los factores de riesgo identificados para el desarrollo del CCR, comentados a continuación, pueden dividirse de acuerdo a su naturaleza ambiental o hereditaria y a los antecedentes personales y familiares.

### Síndromes de predisposición hereditaria

#### Poliposis adenomatosa familiar (PAF)

Se trata de una enfermedad con un patrón de herencia autosómico dominante causada mayoritariamente por mutaciones germinales en el gen *APC*, que codifica para una proteína con el mismo nombre y actividad supresora de tumores. Supone el 1% de todos los casos de CCR y se caracteriza en su forma clásica por la presencia de múltiples (>100) adenomas colónicos que aparecen en la infancia y evolu-

<sup>4</sup> Datos disponibles en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>.

cionan hacia la malignidad en el 90% de los pacientes antes de los 45 años. La mutación en el gen *APC* también puede producir una forma atenuada de la enfermedad en la que hay un menor número de adenomas colónicos (10-100), un riesgo algo inferior de desarrollo de CCR y una edad de aparición más tardía.

Además del gen *APC* se ha descrito la relación de la PAF con mutaciones en otros genes, como *NTHL1*, que predispone al desarrollo de poliposis y múltiples tumores en diferentes localizaciones; *MBD4*, en el que aparecen poliposis y leucemia mieloide aguda; *POLE* y *POLD1*, que predisponen a múltiples tumores por alteración de la capacidad correctora de errores en el ADN; y *MSH3* y *MLH3*, relacionados con el sistema de reparación de bases desapareadas del ADN y cuyas mutaciones predisponen a la aparición de poliposis adenomatosa (Balaguer *et al.*, 2022).

Se recomienda el análisis mutacional del gen *APC* en el caso índice y el asesoramiento de los familiares en riesgo con el objetivo de establecer un adecuado programa de seguimiento y prevención. El tratamiento consiste en la cirugía, normalmente entre los 20 y los 40 años.

### Cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP)

También llamado *síndrome de Lynch*, es una enfermedad hereditaria autosómica dominante más común que la PAF, relacionándose con hasta un 3% de los casos de CCR. Se produce por una mutación germinal en alguno de los genes *MMR* (*mismatch repair*), relacionados con la reparación de emparejamientos erróneos del ADN (*ML1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) o por la pérdida de expresión de *MSH2* secundaria a la delección del gen *EPCAM*. Estas mutaciones ocasionan inestabilidad de fragmentos repetitivos del ADN (microsatélites), distribuidos a lo largo del genoma, y en la acumulación de errores en la replicación del ADN.

Se caracteriza por el desarrollo de cáncer de colon a edades tempranas (frecuentemente antes de los 50 años), con tendencia a presen-

tar lesiones sincrónicas o metacrónicas<sup>5</sup>, así como neoplasias de otro origen (ovario, endometrio, estómago, páncreas, vías urinarias, vías biliares, intestino delgado y cerebrales). Histológicamente, destaca la presencia de abundante moco y un pobre grado de diferenciación celular. Los tumores se presentan con mayor frecuencia en el colon derecho o ascendente.

Otras características que diferencian al CCR relacionado con el síndrome de Lynch de otros tipos son (Balaguer *et al.*, 2017):

- La aparición de pólipos planos. En la población general, los pólipos tienen una forma similar a un champiñón, que los hace más fácilmente detectables en una colonoscopia.
- Un proceso de malignización de los adenomas más rápido (incluso inferior a 3 años).
- Mejor pronóstico que en la población general.

### Historia personal o familiar

Los antecedentes personales de CCR suponen un riesgo de padecer un segundo tumor incrementado en un 1,5-3% durante los 5 primeros años tras la cirugía. Las personas que presentan pólipos adenomatosos de tamaño superior a 1 cm con displasia de alto grado también presentan un mayor riesgo de padecer la enfermedad, por lo que en estas personas está especialmente recomendado el seguimiento y la realización habitual de un test de cribado (Figura 3).

Además, los antecedentes familiares de CCR, aun sin diagnóstico de un síndrome genético, pueden hacer que la probabilidad de padecer un CCR sea del doble respecto a la población general en el caso de tener un familiar de primer grado afectado. En el caso de que en una misma familia haya más de dos familiares de primer grado afectados, el riesgo se ve incrementado en mayor medida y el pronóstico empeora cuando el diagnóstico se produce en pacientes menores de 50 años.

<sup>5</sup> El concepto de lesiones sincrónicas hace referencia al hallazgo de varias lesiones en el momento del diagnóstico del tumor primario o hasta 6 meses después, mientras que las lesiones metacrónicas son aquellas descubiertas después de 6 meses tras el diagnóstico del tumor primario.

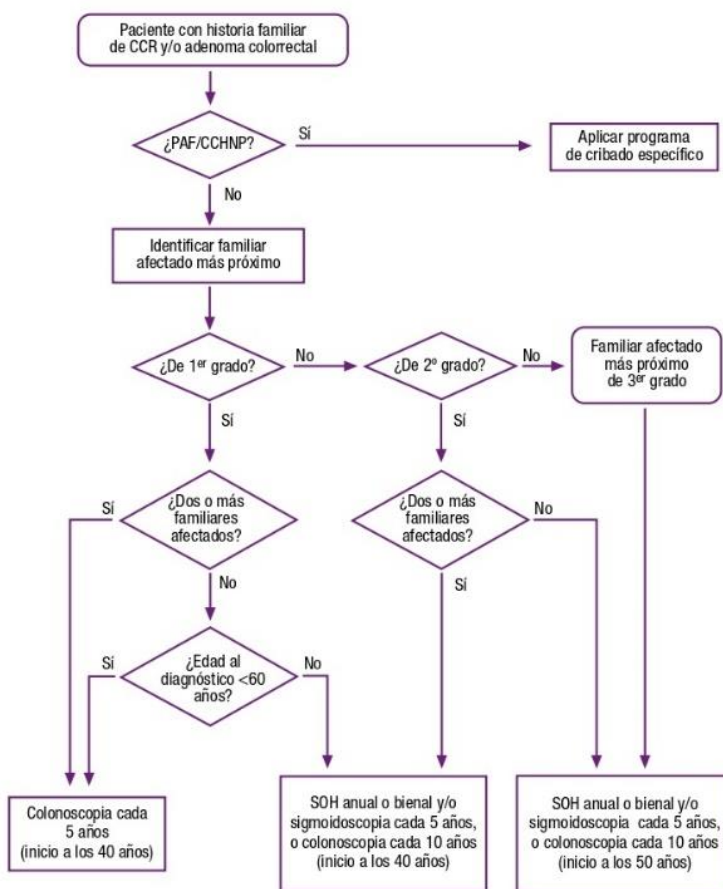


Figura 3. Estrategia de cribado del cáncer colorrectal (CCR) familiar. PAF: poliposis adenomatosa familiar; CCHNP: cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis. SOH: sangre oculta en heces. Tomada de (Bessa *et al.*, 2011).

### Condiciones de salud del paciente

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), especialmente la colitis ulcerosa, es un factor de riesgo bien identificado de desarrollo de neoplasias de colon. En los casos en que la enfermedad es extensa (pancolitis), el riesgo puede ser de entre 5 y 15 veces superior respecto a la población general, mientras que cuando la afectación tiene lugar a nivel de colon izquierdo el riesgo es unas 3 veces superior. Para la enfermedad de Crohn se dispone de menos datos, pero en caso de pancolitis parece que el aumento del riesgo es similar al de la colitis ulcerosa. El tratamiento específico de estas enfermedades permite controlar la inflamación y puede reducir el riesgo de desarrollo de tumores.

La acromegalia, la inmunosupresión a largo plazo tras trasplante renal, el uso de terapias de deprivación androgénica y la colecistectomía también se han descrito como factores asociados a un mayor riesgo de padecer la enfermedad.

### Factores ambientales y sociales

Numerosos factores relacionados con el estilo de vida y con condicionantes sociales se han relacionado con un incremento del riesgo de padecer CCR. Entre ellos destacan el consumo de alcohol, que es un conocido carcinógeno; el hábito tabáquico; el sedentarismo; o una dieta baja en fibra o rica en carnes rojas y grasas de origen animal.



La **obesidad** se relaciona también con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Aunque en ocasiones se ha intentado establecer un vínculo entre la obesidad y determinados subtipos de CCR, en un reciente estudio de casos y controles (N= 22 885) se encontró que los pacientes obesos, con un IMC (índice de masa corporal) superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, presentaban un riesgo más alto de padecer cualquier tipo de CCR frente a aquellos que tenían un peso considerado normal de acuerdo a su IMC (18,5-25), con una OR de 1,47 (IC<sub>95%</sub>: 1,36-1,59; p< 0,001), o sea, una probabilidad un 47% mayor, pero sin un vínculo claro entre la obesidad y un subtipo concreto de la enfermedad (Murphy *et al.*, 2023).

Factores de índole socioeconómica como la pobreza, un bajo nivel educativo, el hecho de ser inmigrante, la carencia de redes de apoyo social y el aislamiento social se han asociado tanto a una mayor incidencia de CCR como a una menor tasa de supervivencia. En una revisión sistemática (Coughlin, 2020) se observó que las personas casadas o bien integradas socialmente tienden a ser diagnosticadas en estadios más tempranos, lo que puede relacionarse con una mayor probabilidad de supervivencia.

## ETIOPATOGENIA Y ASPECTOS CLÍNICOS

*Grosso modo*, durante la etapa de iniciación de la carcinogénesis, con independencia del tejido, es característica la alteración –mutación– de genes que tienen funciones críticas de control del crecimiento celular; mutaciones que se van acumulando a lo largo del tiempo y provocan un desequilibrio de los sistemas de control de la proliferación y división celulares, hasta el punto de impedir la neutralización de las mutaciones oncogénicas y su sucesiva acumulación. Por otro lado, en el crecimiento y en la división celular participan diferentes procesos de señalización que, en condiciones fisiológicas normales, facilitan el equilibrio entre los estímulos que inducen el crecimiento celular y aquellos que lo inhiben; en consecuencia, la neoplasia aparece solo cuando este equilibrio se rompe a favor de un crecimiento desmesurado y desordenado.

Si bien es relativamente común que las cadenas de los ácidos nucleicos experimenten alteraciones o lesiones, en el núcleo celular existen varios sistemas de reparación de las mismas; pero estos sistemas no siempre son competentes y algunas de las lesiones pueden llegar a ser tan relevantes como para hacer inviable la continuidad vital de la célula. En ese momento, se ponen en marcha un conjunto de mecanismos bioquímicos programados que acaban por destruir la célula en cuestión; se trata, por tanto, de un auténtico suicidio programado, denominado *apoptosis*. Es este un mecanismo de seguridad que tiene una importancia biológica extraordinaria, ya que elimina las células muy defectuosas que impedirían o dificultarían gravemente el normal desarrollo y actuación de las restantes sanas. No obstante, no todas las lesiones del ADN son lo suficientemente importantes como para inducir la apoptosis celular.

Los agentes externos al propio organismo susceptibles de inducir directa o indirectamente la transformación tumoral de una célula sana son los denominados *carcinógenos*. Pueden ser productos químicos, microorganismos (especialmente virus, tanto ADN como ARN) y procesos físicos (especialmente radiaciones ionizantes y ultravioletas). Por otro

lado, los genes relacionados con la inducción de la transformación maligna y el crecimiento tumoral se llaman *oncogenes*, los cuales codifican la síntesis de proteínas muy variadas –factores de transcripción, proteínas reguladoras, remodeladores de la cromatina, factores de crecimiento y sus receptores, entre otras– que controlan la proliferación celular, el proceso de apoptosis o ambos. La activación de los oncogenes es también muy variada: las mutaciones y translocaciones acostumbran a ocurrir en la etapa de iniciación o durante la etapa de promoción, mientras que la amplificación génica sucede habitualmente durante la etapa de promoción y progresión.

El CCR, como el resto de procesos neoplásicos, es una enfermedad con una etiopatogenia compleja en la que participan numerosos factores, de naturaleza biológica y también relacionados con factores sociales y culturales del individuo. Como se ha indicado, puede existir una predisposición a la aparición de las lesiones premalignas (pólipos), pero en la mayor parte de los casos en los que la malignización llega a producirse se pueden identificar diversos factores que incrementan el riesgo individual.

Los pólipos colónicos son crecimientos anormales de tejido que se producen a partir de la mucosa del intestino grueso. Son frecuentes en la población adulta, con una prevalencia del 20-30%, y se clasifican dicotómicamente como neoplásicos (adenomas y pólipos serrados) o no neoplásicos (hiperplásicos, mucosos, etc.).

La mayor parte de los CCR se desarrollan a partir de adenomas evolucionados que progresan desde pequeñas lesiones milimétricas a lesiones de mayor tamaño, con displasia y tumor infiltrante, en la secuencia conocida como “adenoma-carcinoma”, que se produce a lo largo de varios años.

La resección de estos pólipos permite reducir el riesgo de desarrollo de CCR. Por este motivo, y teniendo en cuenta la alta prevalencia de las lesiones polipoideas en la población adul-

ta, especialmente por encima de los 50 años, así como su carácter silente, se han desarrollado programas de cribado poblacional que pueden permitir la detección antes de que existan síntomas perceptibles por el paciente. Estos cribados, de acuerdo a la Fundación Española del Aparato Digestivo, pueden consistir en una prueba de detección de sangre oculta en heces, en una sigmoidoscopia o en una colonoscopia.

El test para la detección de sangre oculta en heces es una prueba sencilla y barata. La muestra puede recogerse en casa, consistiendo en la toma de una muestra de heces que se analiza en laboratorio con el objetivo de descartar la posible presencia de pequeños restos de sangre. Un resultado negativo indica una probabilidad muy baja de padecer CCR, mientras que el resultado positivo indica la presencia de sangre, pero no su causa, puesto que además del cáncer de colon puede producirse por otros motivos como un pólipo grande, hemorroides o lesiones de otro tipo. Por ello, un resultado positivo implica la necesidad de realizar una colonoscopia que permita encontrar la causa del sangrado. Se trata de la prueba más habitual en cribado poblacional para esta enfermedad.

La colonoscopia, técnica *gold standard* en el diagnóstico, permite visualizar el interior del colon y del recto mediante un endoscopio flexible introducido por el ano. Se trata de una técnica rápida, pero más invasiva, y que suele requerir de la sedación –a nivel intrahospitalario– del paciente con el objetivo de reducir las molestias; no obstante, tras la recuperación de la sedación el paciente puede volver a casa. Para su realización es necesario que el colon esté limpio, por lo que el paciente debe acudir a la prueba en ayunas y generalmente tras haber tomado algún laxante prescrito de manera específica. Se trata de un método con alta capacidad para detectar lesiones y que permite extirpar pólipos durante la propia realización de la prueba.

Por su parte, la sigmoidoscopia permite explorar la parte más distal del colon (colon izquierdo) y extirpar las lesiones presentes en esta zona. Así, reduce la probabilidad de desarrollar cáncer de colon izquierdo y cáncer de recto, pero no de colon derecho. A diferencia de la colonoscopia, no suele precisar de sedación.

Otras pruebas que pueden estar indicadas en el diagnóstico son el test fecal inmunoquímico de ADN, que combina la detección de sangre oculta en heces con la búsqueda de mutaciones concretas del ADN específicas del CCR; la colonografía por tomografía computarizada, con una menor capacidad que la colonoscopia para detectar lesiones pequeñas; la cápsula de colon, que debe ingerirse y toma fotografías al pasar por el colon y puede ser una alternativa para personas en las que la colonoscopia esté contraindicada; y el test de septina 9, realizado a partir de una muestra de sangre para la detección de la forma metilada del gen *SEPT9*, que se encuentra en un porcentaje muy elevado de CCR.

Además de las pruebas de laboratorio, los criterios de Ámsterdam II (Tabla 2) y de Bethesda modificados (Tabla 3) permiten orientar el pronóstico, y también se dispone en la actualidad de modelos informáticos de estimación del riesgo, como los modelos MMRpro o PREMM, que pueden facilitar el diagnóstico.

**Tabla 2.** Criterios de Ámsterdam II. Adaptada de (Rodríguez *et al.*, 2017).

1	Tres o más familiares afectados de alguna neoplasia del entorno de CCHNP y uno de ellos que sea de primer grado, con respecto a los otros dos. Debe excluirse la PAF.
2	Al menos 2 generaciones sucesivas deben estar afectadas.
3	Uno de los pacientes afectados debe ser diagnosticado antes de los 50 años.

CCHNP: cáncer colorrectal hereditario no polipósico;  
PAF: poliposis adenomatosa familiar.

**Tabla 3.** Criterios de Bethesda modificados. Adaptada de (Rodríguez *et al.*, 2017).

1	CCR diagnosticado antes de los 50 años.
2	Presencia de un segundo tumor colorrectal o extracolónico relacionado con el CCHNP, de forma sincrónica o metacrónica.
3	CCR con histología MSI-H en paciente menor de 60 años.
4	CCR en paciente con un familiar de primer grado con un tumor relacionado con el CCHNP diagnosticado antes de los 50 años.
5	CCR en paciente con 2 o más familiares de primer o segundo grado con tumores relacionados con el CCHNP, a cualquier edad.

CCHNP: cáncer colorrectal hereditario no polipósico; CCR: cáncer colorrectal; MSI-H: *high level microsatellite instability*.

El riesgo de malignización aumenta con el tamaño del adenoma, el número y la histología del mismo (adenomas vellosos y tubulovillosos presentan mayor riesgo que adenomas tubulares), por lo que estos factores sirven para establecer las recomendaciones de seguimiento endoscópico. No obstante, en pacientes con síndromes genéticos identificados en los que se pueda prever un mayor riesgo de desarrollo precoz será importante el establecimiento de medidas especiales de seguimiento y diagnóstico precoz.

Los síntomas más frecuentes en el momento del diagnóstico se relacionan con las lesiones ocasionadas por el tumor primario y por las metástasis, en caso de que éstas hubieran tenido ya lugar. Las manifestaciones clínicas más habitualmente debidas al tumor primario y que suelen motivar la realización de una colonoscopia son:

- Cambios en el hábito intestinal: tanto estreñimiento como diarrea inusuales.
- Rectorragia (hemorragia a nivel del recto que se traduce en la presencia de sangre, sola o en heces).
- Dolor abdominal.
- Anemia ferropénica.

Los cambios en el hábito intestinal y la rectorragia son más frecuentes en los tumores del

colon descendente o izquierdo debido al menor diámetro de la luz intestinal a este nivel y también porque la localización más distal implica que el contenido fecal esté más formado. En cambio, la anemia ferropénica es más común en los tumores de ciego y colon ascendente, donde las pérdidas insensibles de sangre ocurren con una frecuencia casi 4 veces mayor. Cuando se producen tumores rectales, es característico el dolor local y sensación de urgencia por defecar aunque los intestinos estén ya vacíos (tenesmo).

Estos síntomas suelen presentarse de manera insidiosa, durante meses o años, lo que tiende a retrasar el diagnóstico. En otras ocasiones puede presentarse un cuadro agudo con intenso dolor e hinchazón abdominal, estreñimiento y vómitos, como consecuencia de una obstrucción intestinal que impide el tránsito y que puede desembocar en un abdomen agudo por perforación intestinal. El desarrollo de eventos tromboticos o de infecciones sistémicas por microorganismos habitualmente presentes en el intestino pueden ser otros elementos que sirvan de alarma y motiven el diagnóstico.

En caso de metástasis, la diseminación de las células tumorales a través del torrente sanguíneo puede ocasionar una gran variedad de síntomas y la aparición de un cuadro característico de muchas enfermedades oncológicas en situación avanzada, que incluye astenia, anorexia y pérdida involuntaria de peso. La ausencia de síntomas tempranos que alarmen al paciente hace especialmente importantes los programas de cribado poblacional, puesto que aproximadamente un 20% de los pacientes son diagnosticados una vez que ya se han producido metástasis, que pueden tener lugar por vía hemática o linfática. Inicialmente suelen ocurrir a nivel hepático, pulmonar, peritoneal o en los ganglios linfáticos, pero a medida que progresa la enfermedad, prácticamente cualquier órgano podría verse afectado. En el caso de los tumores rectales, debido a las características del drenaje venoso a este nivel, es habitual que el primer lugar de asiento de la metástasis sea el pulmón y no el hígado, como ocurre en tumores más proximales.

Uno de los elementos que mayor peso tiene a la hora de establecer el pronóstico es el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. La supervivencia a medio y largo plazo se reduce drásticamente en los tumores en estadio IV, en los que se debe tener en cuenta el estado general del paciente como condicionante de la posible adopción de tratamientos más intensivos. Sin embargo, en estadios menos avanzados se deben tener en cuenta otros muchos factores pronósticos (Tabla 4).

**Tabla 4.** Criterios clínicos y anatomopatológicos que tienen implicación pronóstica en el cáncer colorrectal en estadios I y II. Adaptada de (Rodríguez *et al.*, 2017).

- Invasión local de la serosa por el tumor primario (tumores T4).
- Afectación ganglionar (N1a-b y N2).
- Presencia de nódulos mesentéricos (N1c).
- Invasión linfvascular y perineural.
- Afectación de márgenes quirúrgicos de resección.
- Alto grado de diferenciación.
- Histología en anillo de sello.
- Margen circunferencial afecto en las cirugías de recto.
- Resección incompleta (R1 y R2).
- Debut con clínica obstructiva o perforación intestinal.
- Elevación prequirúrgica del antígeno carcinoembrionario.
- Ausencia de déficit en MMR en tumores en estadio II.

MMR: mismatch repair.

Para los pacientes diagnosticados en los estadios II y III existen una serie de criterios clínicos que tienen implicación pronóstica y que pueden servir para la toma de decisiones terapéuticas, como la indicación de completar el tratamiento quirúrgico con quimioterapia o radioterapia. Se acepta, por ejemplo, que aquellos pacientes que presentan mutaciones en el gen *BRAF* suelen presentar peor pronóstico, por lo que se recomienda su análisis de estado mutacional para realizar una adecuada selección del tratamiento. Conocer el estatus de mutaciones en otros genes, como *RAS* (*KRAS* y *NRAS*) es de gran interés por su valor predictivo de respuesta a fármacos anti-receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y por su implicación pronóstica.

Los tumores en el colon derecho tienen generalmente peor pronóstico y las tasas de supervivencia de estos pacientes se reducen al ser tratados con fármacos inhibidores de EGFR en comparación con un tratamiento antiangiogénico, mientras que los tumores en el lado izquierdo presentan una mejor respuesta con fármacos anti-EGFR (Benavides *et al.*, 2020). El motivo no se conoce completamente, pero podría estar relacionado con un diferente perfil molecular.

## TRATAMIENTO

En líneas generales, los objetivos del tratamiento del CCR pueden variar dependiendo del estadio y de la situación funcional del paciente en el momento del diagnóstico. Actualmente no existe un tratamiento farmacológico estándar establecido en primera o segunda línea. En los tumores localizados, el tratamiento suele consistir en la cirugía, que en algunos casos tiene potencial curativo por sí misma y en otros puede ser complementada con quimioterapia adyuvante para disminuir la tasa de recaídas. En aquellos tumores localizados a nivel del recto puede estar indicado el tratamiento complementario –a la cirugía– con radioterapia o quimiorradioterapia para disminuir la probabilidad de recaída a nivel local, frecuente en esta localización.

Cuando el diagnóstico de la enfermedad se produce en estadio avanzado, se debe valorar inicialmente la posibilidad de tratamiento local a nivel de las metástasis, bien con cirugía o bien con otras técnicas. En los casos en los que la enfermedad está avanzada se requiere de tratamiento sistémico que, dependiendo de las circunstancias concretas de cada caso, se establecerá en un contexto perioperatorio o tras el tratamiento local, y generalmente se alargará durante aproximadamente seis meses (Morris *et al.*, 2023).

Si la enfermedad ya no se considera curable, el objetivo del tratamiento será mejorar la calidad de vida, evitar las complicaciones asociadas a la progresión del tumor y prolongar la supervivencia.

## Farmacoterapia del CCR

### Quimioterapia adyuvante y para la enfermedad avanzada

Se denomina **quimioterapia adyuvante** al tratamiento establecido tras la resección del tumor primario. El objetivo de este tratamiento es erradicar micrometástasis, reduciendo la probabilidad de recaída e incrementando las posibilidades de curación en pacientes en estadio III, en los que la probabi-

lidad de recidivas puede reducirse en torno a un 30%, y en algunos casos en pacientes en estadio II que presentan determinados factores de riesgo, como un debut clínico con obstrucción o perforación intestinal, histología pobremente diferenciada o tumores T4. En pacientes en estadio II, un déficit en determinados genes reparadores del ADN (*MMR*) generalmente se asocia a un mejor pronóstico y a la vez a una menor tasa de respuesta a fluoropirimidinas.

En el caso de la **enfermedad avanzada**, el objetivo de la administración de quimioterapia es controlar los síntomas producidos por las metástasis tumorales, mejorando la calidad de vida e incrementando la supervivencia. Para establecer un tratamiento concreto se deben considerar distintos factores:

- El estado general del paciente, teniendo en cuenta su edad, comorbilidades y síntomas relacionados con la enfermedad. La escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)<sup>6</sup> es una de las más utilizadas con este propósito.
- La situación de la enfermedad: resecable, potencialmente resecable o irresecable. Esta valoración se realiza en muchas ocasiones en el marco de un comité multidisciplinar a nivel hospitalario con el objetivo de decidir la secuencia y la terapéutica a emplear.
- Las características moleculares de la enfermedad: se recomienda determinar el estatus mutacional de genes como *KRAS*, *NRAS* o *BRAF*. Los pacientes con mutaciones en *KRAS* o *NRAS* no responden adecuadamente a tratamientos anti-EGFR, mientras que aquellos con mutaciones en *BRAF* constituyen un grupo de peor pronóstico, por lo que, cuando las condiciones lo permiten, pueden beneficiarse de tratamientos más intensivos. Como ya se ha sugerido, otros aspectos moleculares importantes son la inestabilidad de microsatélites (MSI) y la deficiencia en

<sup>6</sup> La escala ECOG permite valorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos y en muchas ocasiones permite orientar la estrategia terapéutica. La puntuación va de 0 (ECOG 0) en pacientes totalmente asintomáticos capaces de llevar a cabo sus actividades rutinarias de manera normal, a 5 (ECOG 5), cuando el paciente fallece.

los genes de las proteínas reparadoras de apareamiento erróneos (dMMR); o la presencia de posibles polimorfismos en las enzimas DPD (dihidropirimidina deshidrogenasa) y UGT1A1 (uridinadifosfatoglucuronosiltransferasa 1A1) para la seguridad en el uso de fluoropirimidinas e irinotecán.

- La agresividad o la rapidez con la que la enfermedad ha avanzado en el tiempo también se debe considerar a la hora de instaurar un tratamiento.

## Quimioterapia clásica

Los fármacos quimioterapéuticos habitualmente indicados y usados en el tratamiento del CCR son las **fluoropirimidinas** (5-fluorouracilo y capecitabina), **oxaliplatino** e **irinotecán** (Figura 4). No obstante, también están comercializados otros tratamientos que actualmente se utilizan en menor medida (Tabla 5).

El **5-fluorouracilo** (5-FU) está indicado en CCR metastásico. Actúa por inhibición de la timidilato sintetasa e incorporándose al ARN, para lo cual debe metabolizarse al desoxirribonucleótido ácido 5-fluorodesoxiuridílico (5-FdUMP). Este metabolito activo compete con el sustrato natural d-UMP en el centro activo de la timidilato sintetasa, enzima en-

cargada de la transferencia de un grupo metilo para formar d-TMP, produciendo su inhibición. Ejerce su efecto citotóxico sobre la fase S del ciclo celular y su actividad se puede ver potenciada al ser administrado de forma concomitante con cofactores como el ácido folínico (también denominado leucovorina), prolongando la inhibición enzimática. Se metaboliza fundamentalmente a nivel hepático y se elimina casi totalmente por orina. El perfil de seguridad puede variar dependiendo del régimen empleado, pero suele producir con relativa frecuencia mielosupresión y toxicidad gastrointestinal (mucositis y diarrea acuosa). Es característico el síndrome mano-pie o eritrodisestesia palmoplantar, que se manifiesta con entumecimiento, sequedad y descamación en palmas y plantas. Puede producir reacciones adversas cardiovasculares independientes de la dosis (isquemia miocárdica, pericarditis aguda, prolongación del intervalo QT).

La **capecitabina** es un análogo y profármaco del 5-FU, por lo que el mecanismo de acción es similar al de éste. La diarrea es dosis limitante y se observa en más del 40% de los pacientes. A diferencia del 5-FU, produce con frecuencia náuseas y vómitos (30-40% de los pacientes). También se puede producir síndrome mano-pie y toxicidad cardíaca.

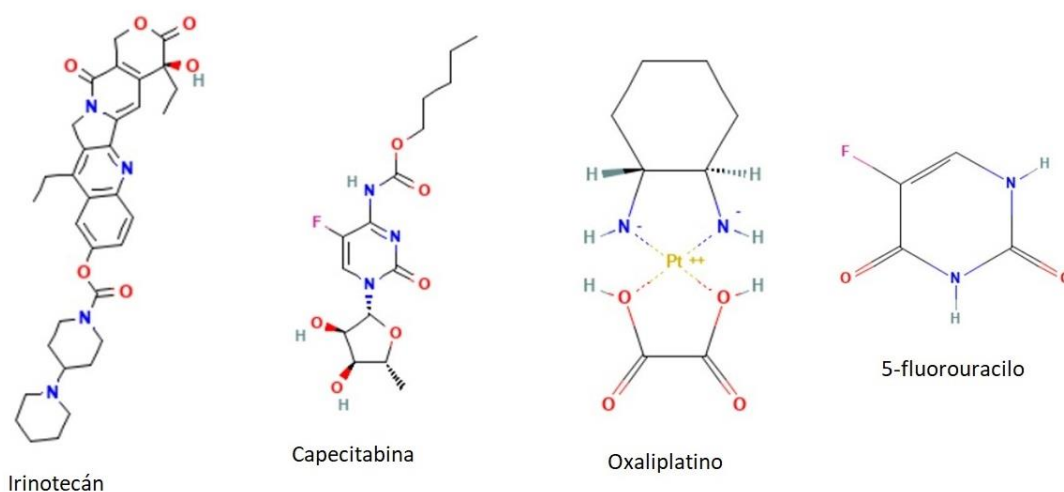


Figura 4. Estructuras de los principales fármacos usados como quimioterapia clásica del CCR.

**Tegafur** es otro profármaco del 5-FU, que comparte con éste mecanismo de acción y perfil de seguridad. Aunque está indicado en CCR en pacientes adultos, apenas se utiliza actualmente.

Se debe evitar la combinación de las 5-fluoropirimidinas (5-FU, capecitabina y tegafur) con brivudina, puesto que este último fármaco, un análogo de nucleósidos usado como inhibidor de la replicación el virus varicela-zóster, presenta un metabolito que inhibe de manera irreversible a la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa, que regula el metabolismo de los nucleósidos (incluyendo a análogos como el 5-FU y la capecitabina), ocasionando un aumento de la exposición a estos fármacos y de su toxicidad, con consecuencias potencialmente mortales (AEMPS, 2023a).

El **oxaliplatino** es un análogo del cisplatino, que actúa mediante la formación de aductos de ADN con la creación de puentes intra- e intercatenarios que impiden la replicación y la transcripción del ADN. Actúa fundamentalmente sobre la fase S del ciclo celular. Es el único complejo de platino con indicación en CCR porque su acción es independiente de las proteínas reparadoras MMR, que confieren resistencia a cisplatino y carboplatino. En cuanto a su perfil de seguridad, presenta una menor tendencia emetógena respecto a cisplatino, pero la **neurotoxicidad** es limitante de la dosis. También son frecuentes las reacciones de hipersensibilidad, la mielosupresión (anemia, trombocitopenia, leucopenia), las náuseas y los vómitos y la diarrea y la mucositis, especialmente al combinar el tratamiento con fluoropirimidinas.

La neurotoxicidad por oxaliplatino se caracteriza por una neuropatía sensorial aguda que cursa con disestesias o parestesias distales, que pueden verse desencadenadas o exacerbadas por el frío, aunque tienden a disminuir a los pocos días de iniciar el tratamiento. No obstante, puede aparecer neuropatía sensorial acumulativa tardía, con un aumento de la duración e intensidad de las parestesias y disestesias y la mejora puede demorar meses en producirse tras la suspensión del tratamiento. La prevención de esta situación consiste en la reducción de la dosis o en la suspensión definitiva al observar parestesias que se mantienen entre dos ciclos.

Por su parte, el **irinotecán** es un profármaco que se metaboliza a 7-etil-10-hidroxicamptotecina (SN-38), metabolito activo que actúa por inhibición de la topoisomerasa I, induciendo así lesiones en las cadenas simples del ADN, produciendo el bloqueo de la replicación y la muerte celular. Más del 50% de la dosis administrada se elimina inalterada, mientras que SN-38 se elimina mayoritariamente por glucuronidación y excreción biliar. Los principales efectos adversos asociados a la terapia con irinotecán son de tipo gastrointestinal y hematológico. Es característica la diarrea a los 3-10 días de administración del fármaco, que resulta limitante de la dosis. También son frecuentes las náuseas y los vómitos, controlables con antieméticos. A nivel hematológico, son muy frecuentes la neutropenia y la anemia. Puede ocurrir un síndrome colinérgico agudo con diarrea durante la infusión o en las primeras 24 horas y otros síntomas característicos de la activación del tono colinérgico (sudoración, escalofríos, hipotensión y dolor abdominal), que se puede prevenir con atropina por vía subcutánea.

**Tabla 5.** Quimioterapia clásica del CCR.

Principio activo	Denominación comercial®	Vía de administración	H / DH
<b>5-fluorouracilo</b>	Fluorouracilo Accord EFG	Intravenosa	H
<b>Capecitabina</b>	Capecitabina Kern Pharma, Capecitabina Accord, Xeloda y EFG	Oral	DH
<b>Tegafur</b>	Utefos	Oral	-
<b>Oxaliplatino</b>	Varias EFG	Intravenosa	H
<b>Irinotecán</b>	Irinotecan Aurovitae, Irinotecan Sun y EFG	Intravenosa	H
<b>Raltitrexed</b>	Tomudex	Intravenosa	H
<b>Trifluridina / tipiracilo</b>	Lonsurf	Oral	DH

H: medicamento de uso hospitalario; DH: medicamento de diagnóstico hospitalario.



**Raltitrexed** es un inhibidor selectivo y directo de la timidilato sintetasa. Penetra en las células mediante un transportador de folato reducido y en el interior la enzima folil poliglutamato sintetasa le transfiere varios grupos glutamato. Esto aumenta la actividad inhibidora de la timidilato sintetasa del fármaco y le permite mantenerse en el interior celular durante más tiempo. Actualmente se usa muy poco en el CCR y su indicación se limita al tratamiento paliativo en pacientes no candidatos a recibir farmacoterapia con 5-FU y ácido folínico. Como reacciones adversas, produce leucopenia y trombocitopenia con elevada frecuencia y trastornos gastrointestinales (náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal).

Está aprobada también una combinación de **trifluridina** con **tipiracilo** con indicación en monoterapia en pacientes adultos con CCR metastásico previamente tratados o no aptos para el tratamiento con las terapias disponibles. Trifluridina es un antineoplásico análogo de nucleósidos (derivado de la desoxiuridina) que actúa por inhibición de la timidilato sintetasa. Sin embargo, la trifluridina es rápidamente degradada por la timidina fosforilasa, razón por la que se combina con tipiracilo, un inhibidor de esta enzima. El medicamento se administra por vía oral. En este sentido, la administración parenteral conlleva una potente toxicidad medular debida a la trifluridina, lo que descarta su uso por esta vía. Los efectos adversos del medicamento son fundamentalmente de naturaleza gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea), aunque también puede tener efectos mielotóxicos, produciendo neutropenia, anemia y trombocitopenia.

## Terapias biológicas

Como en muchas otras patologías oncológica e inmunomediadas, durante la última década se han comercializado nuevos tratamientos con indicación en CCR basados en anticuerpos monoclonales y en proteínas recombinantes (Tabla 6). Uno de los principales mecanismos de acción de estos fármacos es la inhibición de la angiogénesis (Figura 5).

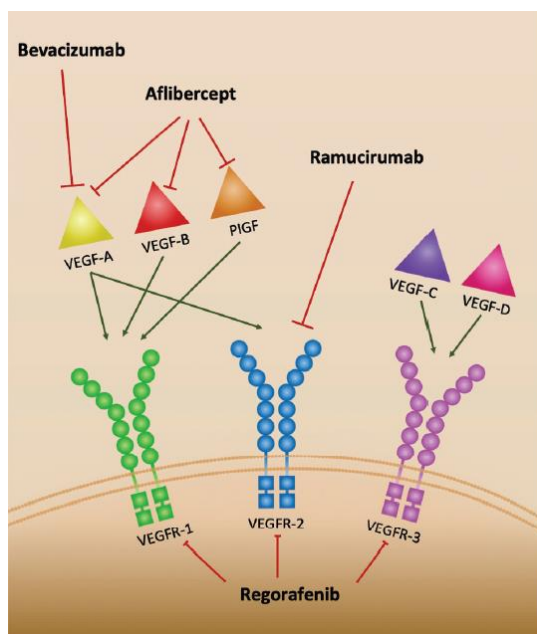
**Bevacizumab** es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), esencial en la vasculogénesis y en la angiogénesis. La unión impide que este factor se una a sus receptores, lo que produce una regresión de la vascularización tumoral e impide la neovascularización, reduciendo así la capacidad metastásica. Aunque el tratamiento es generalmente bien tolerado, puede provocar hipertensión arterial, hemorragia, tromboembolismo, proteinuria, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible o perforación intestinal. En España se encuentra indicado en carcinoma metastásico de colon o recto en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas.

Recientemente también se ha evaluado en un metaanálisis (Salvatore *et al.*, 2021) la posible utilidad clínica de bevacizumab en monoterapia como mantenimiento tras un régimen quimioterapéutico en pacientes con CCR metastásico en comparación con la ausencia de tratamiento de mantenimiento. A pesar de que el tratamiento con bevacizumab parece aumentar la supervivencia libre de progresión, reduciendo en un 22% el riesgo de progresión o muerte por la enfermedad (HR: 0,78;  $p < 0,0001$ ), la diferencia mediana de supervivencia es únicamente de 0,7 meses y no se encontraron diferencias en términos de supervivencia global (HR: 0,99;  $p = 0,982$ ).

**Aflibercept** es una proteína de fusión recombinante soluble, capaz de unirse a VEGF (VEGF-A y VEGF-B) y al factor de crecimiento placentario (PlGF), factores de crecimiento relacionados con la angiogénesis. Inhibe la unión de estos factores de crecimiento a sus receptores, impidiendo la formación de nuevos vasos sanguíneos responsables de proporcionar oxígeno y nutrientes a las células tumorales. Su perfil de seguridad es similar al de bevacizumab, aunque en este caso son también frecuentes la neutropenia, neutropenia febril y la diarrea en combinación con quimioterapia. Actualmente está indicado en España en combinación con el régimen irinotecán / 5-FU / ácido folínico (FOLFIRI) en adultos con CCR metastásico resistente o que

ha progresado tras un régimen con oxaliplatino.

Por otro lado, **ramucirumab** es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG1 que se une al receptor del VEGF de tipo 2, bloqueando la unión a sus ligandos, reduciendo así la probabilidad de migración celular y la angiogénesis, con un perfil de seguridad similar al de bevacizumab. Tiene indicación, en combinación con FOLFIRI, en CCR metastásico en adultos con progresión de la enfermedad durante o tras la terapia con bevacizumab, oxaliplatino y una fluoropirimidina. En un ensayo clínico de fase 3 (Tabernero *et al.*, 2015) en el que se ramucirumab se comparó con placebo, ambos en un régimen combinado con FOLFIRI, en el tratamiento del CCR metastásico en segunda línea, se observó un incremento modesto aunque estadísticamente significativo en la supervivencia global (13,3 meses vs. 11,7 meses; HR: 0,84;  $p=0,022$ ).



**Figura 5.** Principales dianas moleculares de diversos fármacos antiangiogénicos indicados en CCR. Tomada de (Saoudi *et al.*, 2021).

**Cetuximab** es un anticuerpo monoclonal quimérico de tipo IgG1 que se dirige de manera específica al dominio extracelular del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con una afinidad entre 5 y 10 veces superior a la de sus ligandos naturales, impidiendo así su unión. El complejo cetuximab-EGFR se internaliza y se degrada, impidiendo la activación

de señales intracelulares implicadas en el crecimiento celular. Además, cetuximab también induce el fenómeno de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos frente a las células tumorales. En cuanto al perfil de reacciones adversas, destacan las de tipo dermatológico, que se producen en casi todos los pacientes en forma de dermatitis acneiforme, erupción, prurito o eritema, generalmente en las dos primeras semanas de tratamiento; el tratamiento de estas reacciones consiste en el empleo de cremas con acción emoliente y en antibioterapia tópica u oral. También son frecuentes la hipomagnesemia, la astenia, la diarrea y las reacciones relacionadas con la infusión.

En España, cetuximab ha sido aprobado para su uso en CCR metastásico con expresión del EGFR y sin mutaciones en *RAS*, en monoterapia en pacientes en los que el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán haya fracasado, o en combinación con irinotecán o con el régimen quimioterápico FOLFOX (ácido folínico / 5-FU / oxaliplatino). Se dispone de datos comparativos de eficacia de cetuximab frente a bevacizumab –ambos en combinación con FOLFIRI– procedentes de un estudio de fase 3 aleatorizado (Heinemann *et al.*, 2021) en pacientes con CCR metastásico sin mutaciones en *RAS*: la mediana de supervivencia global favoreció a cetuximab (33 meses vs. 26 meses; HR: 0,75;  $p=0,011$ ), aunque el beneficio clínico únicamente se observó en pacientes con tumores del lado izquierdo del colon.

**Panitumumab** es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG2 con la misma diana que cetuximab, pero con una afinidad por EGFR unas 40 veces superior a la de sus ligandos naturales. Presenta un perfil de seguridad similar al de cetuximab, aunque con menor tendencia a la hipersensibilidad al tratarse de un anticuerpo humano y no murino. Se encuentra indicado en España en pacientes sin mutaciones en *RAS* en combinación con los regímenes FOLFOX o FOLFIRI en primera línea; también en segunda línea en combinación con FOLFIRI en pacientes que han recibido quimioterapia basada en fluoropirimidinas (excepto irinotecán); o en monoterapia tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.

La adición de panitumumab a 5-FU / leucovorina en el tratamiento de mantenimiento mostró en un estudio en pacientes con CCR metastásico y sin mutación en *RAS* (Modest *et al.*, 2022) un aumento significativo en la supervivencia libre de progresión respecto a 5-FU / leucovorina solos (8,8 meses vs. 5,7 meses; HR: 0,72; p= 0,014), aunque con un aumento discreto y no significativo en la supervivencia global (28,7 meses vs. 25,7 meses; HR: 0,84; p= 0,32).

Finalmente, es preciso subrayar el potencial terapéutico en CCR de algunos fármacos que en los últimos años han ido ganando numerosas indicaciones en diversos tipos de tumores sólidos, en algunos de los cuales han supuesto un importante avance: los monoclonales dirigidos frente a los puntos de control inmunitario.

Entre ellos, **pembrolizumab** es un anticuerpo humanizado que se une de forma específica al receptor de muerte celular programada 1 (PD-1), bloqueando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2, favoreciendo así la actividad del sistema inmunitario (fundamentalmente de las células T) frente a las células tumorales. En un ensayo de fase 3 (KEYNOTE-177) internacional, multicéntrico, aleatorizado (1:1), abierto y con control activo se comparó la eficacia de pembrolizumab en pacientes adultos con CCR metastásico con alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o con mutaciones en el sistema de reparación de apareamientos erróneos MMR (dMMR) con otros tratamientos quimioterápicos a elección del investigador (FOLFOX o FOLFIRI en monoterapia o en combinación con bevacizumab o cetuximab). El tratamiento con pembrolizumab aportó una mejora de 8,3 meses en la supervivencia libre de progresión (HR: 0,60; p= 0,0002) y una reducción en el riesgo de muerte del 23% en base al análisis de la supervivencia global (HR: 0,77; p= 0,0694), aunque en este caso no se alcanzó la mediana en el brazo de pembrolizumab (AEMPS, 2023b). En el perfil toxicológico del fármaco en esta indicación destacan los eventos gastrointestinales (diarrea, náuseas) y del siste-

ma inmunitario (como colitis autoinmune). Actualmente, pembrolizumab se encuentra indicado en monoterapia del CCR con MSI-H o dMMR como tratamiento de primera línea del CCR metastásico o como tratamiento del CCR irreseccable o metastásico después de tratamiento quimioterápico con una fluoropirimidina.

**Nivolumab** es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG4 que, como pembrolizumab, se une específicamente a PD-1, inhibiendo la regulación negativa que la unión de este receptor con sus ligandos produce sobre los linfocitos T. En CCR se ha estudiado en combinación con una dosis reducida de ipilimumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe a CTLA4 (otro punto de control inmunitario que bloquea la respuesta de los linfocitos T efectores) favoreciendo la acción antitumoral de estas células. De acuerdo a los resultados más actualizados de un ensayo de fase 2 multicéntrico, abierto y todavía en marcha (Lenz *et al.*, 2022) en el que se ha tratado a pacientes *naïve* con nivolumab cada dos semanas más ipilimumab cada seis semanas, se alcanzó una tasa de respuesta objetiva del 69% y una tasa de control de la enfermedad del 84%. Se ha observado beneficio clínico independientemente del estatus mutacional en *KRAS* y en *BRAF*, un hecho destacable dado el mal pronóstico de los pacientes con mutaciones en este último gen. Las reacciones adversas más frecuentemente identificadas con esta combinación son fatiga, erupción cutánea, diarrea, náuseas, prurito y dolor musculoesquelético; aunque con menor frecuencia, se han descrito también reacciones inmuno-mediadas como neumonitis, colitis, nefritis o hepatitis. Un posible mecanismo de resistencia es el desarrollo de anticuerpos anti-fármaco, aunque los casos identificados en ensayos clínicos con anticuerpos neutralizantes son poco frecuentes (AEMPS, 2022). Nivolumab, en combinación con ipilimumab, se encuentra indicado en España en el tratamiento de pacientes adultos con CCR metastásico con dMMR o MSI-H después de un tratamiento quimioterápico con una fluoropirimidina.

**Tabla 6.** Terapias biológicas indicadas en CCR.

Principio activo	Denominación comercial®	Vía de administración
<b>Bevacizumab</b>	Allymsys, Avastin, Aybintio, Mvasi, Oyavas, Vegzelma, Zirabev	Intravenosa
<b>Aflibercept</b>	Zaltrap	Intravenosa
<b>Ramucirumab</b>	Cyramza	Intravenosa
<b>Cetuximab</b>	Erbitux	Intravenosa
<b>Panitumumab</b>	Vectibix	Intravenosa
<b>Pembrolizumab</b>	Keytruda	Intravenosa
<b>Nivolumab</b>	Opdivo	Intravenosa

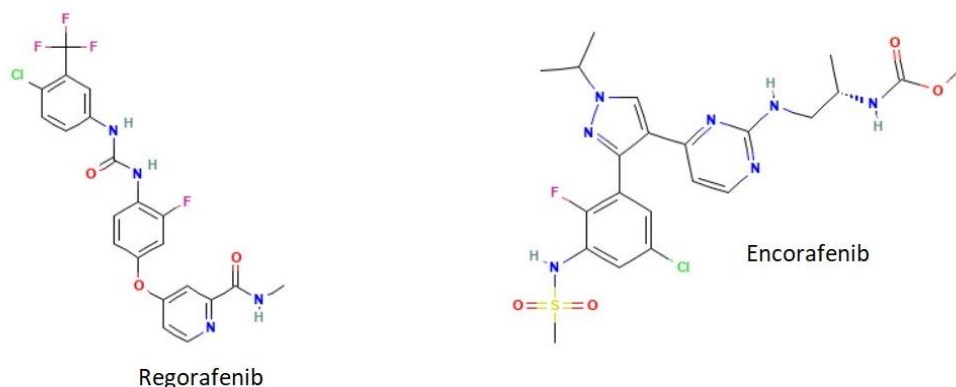
Todos los medicamentos son de uso hospitalario.

## Inhibidores de tirosina cinasas

Los únicos inhibidores de tirosina cinasa que actualmente tienen indicación en CCR son regorafenib y encorafenib (Figura 6, Tabla 7). Son fármacos habitualmente utilizados en segunda o posteriores líneas de tratamiento.

**Regorafenib** cuenta con un perfil antiangiogénico por inhibición de los dominios tirosina cinasa de los receptores VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 y TIE-2. También inhibe a cinasas implicadas en la oncogénesis (KIT, RET, RAF-1, BRAF y BRAF<sup>V600E</sup>) y en la metástasis (VEGFR-3, PDGFR, FGFR). Las reacciones adver-

sas más frecuentes con su uso incluyen la reacción cutánea mano-pie, erupción cutánea, hemorragias y diarrea. Aunque con menor frecuencia, puede producirse hepatotoxicidad grave. Está indicado en monoterapia en CCR metastásico en pacientes previamente tratados con otras terapias disponibles (fluoropirimidinas, anticuerpos anti-VEGF o anti-EGFR) o que no se consideran aptos para recibir estas terapias. Sin embargo, el beneficio marginal de regorafenib parece ser escaso, incluso cuando se combina con otros agentes quimioterapéuticos o con inmunoterapia dirigida frente a PD-1 (Xu *et al.*, 2022).



**Figura 6.** Estructura química de regorafenib y encorafenib.

**Encorafenib** presenta un perfil farmacodinámico menos complejo que regorafenib, pues se une de forma selectiva a la RAF-cinasa y actúa por competición con el ATP. Inhibe la vía de señalización RAF/MEK/ERK, que se relaciona con la proliferación, la diferenciación y el crecimiento celular y se encuentra desregulada en numerosos procesos tumora-

les, como en el CCR. Este fármaco solo muestra eficacia en células con BRAF mutado (BRAF<sup>V600E</sup>)<sup>7</sup>, por lo que su indicación está restringida al tratamiento del CCR en estos

<sup>7</sup> La mutación BRAF<sup>V600E</sup> consiste en la sustitución de una valina por un ácido glutámico en el residuo 600 del gen *BRAF*. Se trata de una mutación que predispone a diversos tipos de cáncer y, particularmente, en CCR se asocia a un peor pronóstico.

casos, en pacientes que han recibido terapia sistémica previa y en combinación con cetuximab. En un estudio de fase 3 abierto (Tabernero *et al.*, 2021), esta combinación en segunda o tercera línea permitió reducir el riesgo de muerte en un 39% en pacientes con CCR metastásico y mutación en *BRAF* respec-

to al tratamiento con irinotecán o con régimen FOLFIRI. Las reacciones adversas más frecuentes del fármaco en esta indicación incluyen diarrea, artralgias, erupción cutánea y vómitos.

**Tabla 7.** Inhibidores de tirosina cinasa indicados en CCR.

Principio activo	Denominación comercial®	Vía de administración
Regorafenib	Stivarga	Oral
Encorafenib	Braftovi	Oral

Ambos medicamentos son de dispensación hospitalaria.

## Terapia no farmacológica

### Cirugía del tumor primario

En los tumores localizados en el colon, la cirugía con el objetivo de extirpar de manera completa el tumor es el tratamiento fundamental. Habitualmente, se extirparán también el pedículo vascular mayor y los ganglios linfáticos correspondientes a la zona afectada del colon. En el mismo acto quirúrgico que permite la extirpación se puede restaurar la continuidad intestinal mediante una anastomosis primaria. No obstante, en los tumores más distales, próximos al esfínter rectal, no es posible restaurar esta continuidad, por lo que el uso de ostomías es permanente.

Las técnicas quirúrgicas más utilizadas son la **colectomía abierta** y la **colectomía laparoscópica**. Esta última, debido a la menor invasividad que conlleva para el paciente, presenta menores tasas de morbilidad perioperatoria y mejor recuperación, pero requiere de personal altamente especializado en la técnica y solo puede realizarse a pacientes sin tumores localmente avanzados, sin obstrucción o perforación y sin antecedentes de cirugía abdominal extensa.

### Cirugía de resección de metástasis y otras técnicas locales

En pacientes con metástasis, ya sean sincrónicas o metacrónicas, el tratamiento combinado, local y sistémico, mejora las expectativas de supervivencia a medio y largo plazo.

El tratamiento quirúrgico suele ser de elección siempre que sea posible aplicarlo, pero en ocasiones la cirugía no resulta factible y en tales casos se recurre a otras técnicas disponibles: ablación por radiofrecuencia, radioterapia estereotáxica o quimioembolización transarterial, entre otras. En caso de estar afectado el peritoneo, en algunos pacientes puede estar indicada la realización de una citorreducción completa seguida de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC).

### Radioterapia

Aunque en pacientes con tumores en estadio I la cirugía puede ser suficiente, en los estadios II y III la radioterapia –y también la quimiorradioterapia (su combinación con fármacos)– mejoran el control local y los datos de supervivencia. Este tratamiento puede establecerse antes de la cirugía o después, dependiendo de factores como la localización tumoral o el estado del paciente.

De forma general, el tratamiento **con quimiorradioterapia neoadyuvante** está habitualmente indicado en tumores con invasión a través de la muscular propia (T3 y T4), con posible afectación ganglionar o del mesorrecto en los estudios preoperatorios. Este tipo de abordaje facilita la posterior realización de cirugía radical y anastomosis primaria en tumores próximos al esfínter.

En pacientes con enfermedad avanzada, la radioterapia paliativa puede estar indicada en

algunos pacientes con el objetivo de reducir el dolor o las complicaciones por hemorragia.

### Endoprótesis colónicas

La utilización de endoprótesis colónicas puede valorarse en dos contextos clínicos. En primer lugar, como tratamiento paliativo de una obstrucción intestinal parcial o completa en un paciente sintomático que, por su estado funcional y por su situación de enfermedad avanzada, no sea candidato a una estrategia con intención curativa. De esta manera, se trata de mejorar de forma rápida la clínica local generada por la oclusión o pseudooclusión intestinal y de evitar su progresión a una complicación mayor; de forma concomitante, el paciente puede recibir otros tratamientos paliativos sistémicos. En segundo lugar, puede usarse como un paso previo a la cirugía en pacientes con cuadros agudos de obstrucción intestinal que no presentan complicaciones a nivel sistémico y en los que sí podría plantearse una estrategia de tratamiento con intención curativa. De esta manera, la descompresión preoperatoria reduciría la morbimortalidad perioperatoria, aumentando también la posibilidad de realización de una anastomosis primaria en un mismo acto quirúrgico.

Las complicaciones más frecuentes de las endoprótesis colónicas son la perforación, la migración distal, el dolor abdominal y el sangrado. Algunos datos señalan que el tratamiento con antiangiogénicos y el tratamiento con RT local pueden incrementar la tasa de complicaciones, por lo que hay que valorar con cautela las indicaciones de endoprótesis en estos pacientes.

### Estrategias de tratamiento

Como se ha comentado, el establecimiento de una estrategia farmacoterapéutica concreta dependerá de diversos factores. No obstante, con carácter general se han diseñado guías de práctica clínica, como la de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, 2016), que ofrecen una visión panorámica de las posibilidades terapéuticas, esencialmente definidas

en función del grado de avance de la enfermedad al diagnóstico.

### Tumores en estadio 0 y I

En el estadio 0 el tumor se encuentra localizado en la mucosa, sin llegar a invadir la submucosa. En estos casos el **tratamiento** es meramente **quirúrgico**, eliminando también una porción de la zona del intestino en la que se encuentra el tumor.

Los tumores en estadio I han crecido hacia la submucosa e incluso pueden haber penetrado en la muscular de la mucosa. El tratamiento es también quirúrgico, pero implica la necesidad de eliminar mayor cantidad de tejido intestinal, así como los ganglios linfáticos regionales.

### Tumores en estadio II

En este estadio, el tumor se ha extendido más allá de la capa muscular de la mucosa y puede haber invadido órganos cercanos al colon. El tratamiento fundamental es la **cirugía**, pero en este caso se puede contemplar la adición de **quimioterapia**, **radioterapia** o **quimiorradioterapia**.

En casos de alto riesgo de recaída se recomienda quimioterapia adyuvante basada en el régimen FOLFOX, en capecitabina oral y oxaliplatino intravenoso o en 5-FU / leucovorina y capecitabina oral. En los pacientes de mayor edad puede estar desaconsejado el empleo de oxaliplatino debido a su nefrotoxicidad.

### Tumores en estadio III

Los tumores en estadio III han metastatizado en ganglios linfáticos regionales. El tumor primario puede no haberse extendido más allá del intestino o puede haber invadido órganos adyacentes. La expansión del tumor fuera del intestino conlleva la necesidad de instaurar tratamiento adyuvante con el objetivo de evitar posteriores recidivas.

La **resección tumoral** en este estadio puede ampliarse no solo al segmento intestinal en el que se presenta el tumor y a los ganglios linfáticos regionales, sino también a los órganos adyacentes invadidos.

La **quimioterapia en adyuvancia** es similar a la del estado II. En aquellos casos en los que el oxaliplatino esté desaconsejado, se recurre a 5-FU / leucovorina intravenoso o a capecitabina oral.

### Tumores en estadio IV

En el estadio IV se habrán producido metástasis en órganos a distancia, como el hígado o los pulmones. Las metástasis deben ser adecuadamente identificadas mediante técnicas histopatológicas y también debe determinarse si éstas son o no reseables, antes o después de la quimioterapia.

La **cirugía del tumor primario**, como en el estadio III, se extiende hasta los órganos adyacentes que hayan sido invadidos. Las me-

tástasis se producen más habitualmente en el hígado y su resección permite aumentar la supervivencia. No obstante, con independencia de su localización, la resección de las metástasis deberá ponderarse con el riesgo que la cirugía pueda conllevar y en función de la cantidad de órgano que sea necesario extirpar.

En casos de CCR metastásico se hace imperativo el tratamiento farmacológico sistémico con quimioterapia, terapia biológica o inhibidores de tirosina cinasa, en combinación o monoterapia, dependiendo de las características de cada paciente. En algunos casos, la quimioterapia previa permite reducir el tamaño y la extensión de las metástasis lo suficiente como para permitir su posterior resección.

## EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

Todos los farmacéuticos, desde sus diversos ámbitos profesionales y de competencias, contribuyen al adecuado asesoramiento y asistencia sanitaria a los ciudadanos y a pacientes con cáncer de colon. La práctica totalidad de los medicamentos empleados en el tratamiento de este tipo de cáncer son de dispensación hospitalaria y/o de uso hospitalario, por lo que el papel del farmacéutico especialista a nivel del servicio de farmacia del hospital es fundamental para la consecución de los mejores resultados de la farmacoterapia, desde la participación y coordinación con los equipos multidisciplinares que establecen los protocolos farmacoclinicos y deciden las estrategias de tratamiento en cada centro, hasta la vigilancia de la efectividad y seguridad de los medicamentos oncológicos y otros tratamientos concomitantes.

El perfil mayoritario de paciente con CCR es el de un adulto mayor y polimedicado que acudirá al hospital para recibir el tratamiento quirúrgico, quimioterápico y/o inmunoterápico y posiblemente requerirá ingresos por agudizaciones de su enfermedad. Pero desarrollarán la mayoría de su vida diaria en el

ámbito ambulatorio (incluida la toma de la medicación oral antineoplásica, en su caso), donde también recibirán otros tratamientos farmacológicos concomitantes para hacer frente a manifestaciones secundarias de la patología o abordar la toxicidad del tratamiento antitumoral (por ejemplo, analgésicos opioides, antieméticos, etc.). Es decir, acudirán con frecuencia a la farmacia comunitaria, desde donde el farmacéutico también puede desarrollar una crucial labor asistencial.

Los antineoplásicos son mayoritariamente medicamentos de estrecho margen terapéutico y toxicidad potencialmente alta, que pueden requerir ajustes frecuentes de dosis en función de la evolución y tolerabilidad por el paciente, por lo que el seguimiento por el equipo de atención especializada resulta clave, así como su continuación en la atención primaria. Teniendo en cuenta lo anterior, la coordinación asistencial entre los farmacéuticos especialistas de hospital y los farmacéuticos comunitarios es de extraordinaria importancia en los pacientes con cáncer colorrectal, pues contribuye a facilitar y mejorar la moni-

torización de los tratamientos y a la revisión de la adherencia a los mismos.

En la necesaria coordinación de todos los farmacéuticos con otros profesionales sanitarios de atención primaria y especializada, se pueden identificar varias **vías de actuación** para con los pacientes de cáncer de colon y toda la población a través de los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales.

El **diagnóstico precoz** del CCR permite reducir tanto su incidencia como la mortalidad asociada a este tumor, dado que la supervivencia cuando el diagnóstico se establece en estadios iniciales (0 o I) es superior al 90%. El CCR es además uno de los tumores más susceptibles de prevención a través del **cribado poblacional**, tanto por la disponibilidad de pruebas de diagnóstico rápido –calificadas como productos sanitarios de diagnóstico *in vitro*– como por la propia historia natural de este tipo de cáncer, caracterizada por un largo periodo preclínico de progresión silente. Ya en el año 2003, el Consejo de la Unión Europea recomendaba a los Estados Miembros la implementación de programas de cribado de CCR, entre otros tipos de cáncer. En España, la Estrategia del Cáncer del SNS de 2013 recogía esta recomendación e incluía entre sus objetivos implantar programas de cribado de CCR para población de riesgo medio-bajo organizados con carácter poblacional, con una población objetivo de entre 50 y 69 años para realizar una prueba de sangre oculta en heces, con un intervalo de exploración de dos años. Este cribado se incluyó en la cartera de servicios del SNS en el año 2014, con un periodo de cinco años para las Comunidades Autónomas para iniciar la implantación y de cinco años adicionales para alcanzar una cobertura prácticamente universal de la población diana. De acuerdo a los datos del Ministerio de Sanidad (2021), la tasa de participación en 2017 ascendía al 44% de la población, siendo las CCAA de Navarra y País Vasco las que presentaban coberturas más elevadas.

El cribado a través de la detección de sangre oculta en heces se considera, desde el punto de vista de la salud pública, una prueba óptima por la sencillez para el paciente, al consistir en un procedimiento mínimamente invasi-

vo, así como por su coste-efectividad. Aunque la presencia de pequeños restos de sangre en heces, no perceptibles a simple vista, puede tener distintas causas, como hemorroides, úlceras o la enfermedad inflamatoria intestinal, dos de las más comunes son los pólipos colónicos y el propio CCR.

Existen actualmente distintos tipos de test que permiten detectar hemoglobina en las heces, siendo los más usados el test químico con guayaco y el inmunoquímico. El primero se basa en la actividad pseudoperoxidasa del grupo hemo, que induce la oxidación del guayaco al añadirse peróxido de hidrógeno. Determinados alimentos (como los cítricos) y medicamentos (como los AINEs) pueden interferir en el resultado de la prueba. Por otro lado, el test inmunológico es más sensible y no se ve afectado por la toma de alimentos o medicamentos, por lo que es el más utilizado actualmente. Este test utiliza anticuerpos específicos frente a la globina y los resultados pueden obtenerse de forma automatizada, facilitando la selección de un punto de corte a partir del cual estará recomendado realizar pruebas adicionales, principalmente una colonoscopia (AEG, 2018).

La relación de proximidad que existe entre pacientes y farmacéuticos comunitarios coloca a estos profesionales sanitarios en una posición privilegiada para concienciar a la población respecto a la importancia de la **prevención** del CCR. La accesibilidad de las farmacias es un elemento clave en la implantación efectiva del cribado pues ofrece la posibilidad de que los ciudadanos puedan acudir a las farmacias participantes en el programa a recoger y/o a recibir la información sobre el procedimiento. Actualmente, más de 2500 farmacias comunitarias de País Vasco, Navarra, Cataluña, Murcia, Comunidad Valenciana y Baleares colaboran en programas de cribado de cáncer de colon implantados por las autoridades de salud pública de estas CCAA.

Además de la participación en los programas autonómicos de cribado, destaca el papel del farmacéutico comunitario como agente centinela, pues el conocimiento de los síntomas que pueden indicar el desarrollo del CCR (como cambios en el hábito intestinal, inclu-



yendo diarrea, estreñimiento o heces delgadas; sensación de necesidad de evacuar; fatiga y debilidad; pérdida involuntaria de peso) sirven como señal de alarma para la derivación del paciente a la consulta médica.

En cuanto a la educación sanitaria relativa a los factores de riesgo identificados, el farmacéutico comunitario puede ejercer también un papel activo de cara a la prevención de esta enfermedad. El CCR es uno de los tipos de cáncer en los que mejor se conoce la asociación con el consumo de alcohol, con el tabaquismo y con la obesidad. En este sentido, el farmacéutico puede promover hábitos de vida saludables, incluyendo la práctica regular de ejercicio, una dieta equilibrada, la reducción del consumo de alcohol y la deshabituación tabáquica.

Una vez establecido el diagnóstico de cáncer de colon, como profesional sanitario experto en los medicamentos, el farmacéutico, con independencia de su ámbito de ejercicio, debe velar por el uso racional de los mismos, para que los pacientes alcancen el máximo beneficio clínico. Los farmacéuticos conocerán toda la medicación que utilizan estos pacientes, no solo la prescrita frente al tumor (se emplearán fundamentalmente en patología avanzada/metastásica), sino también los tratamientos para enfermedades concomitantes, medicamentos que no necesitan prescripción, el uso de complementos alimenticios, etc. En líneas generales, las instrucciones dadas por el médico respecto a un tratamiento prescrito deben ir siempre reforzadas con recomendaciones relativas a las medidas preventivas generales por parte del farmacéutico. Además, en el caso concreto de los pacientes con CCR, será habitual la realización de una ostomía, por lo que será preciso ofrecer información respecto a los aspectos higiénico-sanitarios relacionados con esta.

El tratamiento farmacológico del CCR puede conllevar la aparición de efectos adversos que deben vigilarse y pueden ser prevenidos o, al menos, parcialmente aliviados mediante la recomendación de adoptar determinados hábitos o de la toma de algunos medicamentos.

La anorexia, la mucositis oral y la alteración del sentido del gusto son efectos indeseables

de la mayor parte de los tratamientos quimioterápicos usados en esta enfermedad. A ellos se suman con frecuencia las náuseas y los vómitos, que dificultan aún más el seguimiento de una dieta adecuada. El uso de antieméticos suele estar aconsejado, utilizándose fundamentalmente los antagonistas de los receptores 5-HT<sub>3</sub> de la serotonina, los denominados “setrones” (ondansetrón, granisetron y palonosetrón) y la metoclopramida. No obstante, además del uso de fármacos bajo prescripción, es recomendable que el paciente reparta la comida en pequeñas cantidades, realizando un mayor número de comidas diarias, evitando olores o sabores intensos y las comidas muy calientes o ricas en grasas.

La diarrea es otro de los efectos gastrointestinales más frecuentemente asociados a la quimioterapia del CCR, pudiendo ser grave en algunos casos. Cuando la diarrea disminuya, pueden introducirse alimentos sólidos fáciles de digerir, como arroz o pescado hervido, evitando las comidas ricas en fibra y los alimentos irritantes, como el café y el alcohol. En determinados casos puede estar recomendado el uso de fármacos antidiarreicos como la loperamida. En otras ocasiones, por el contrario, se produce estreñimiento, estando entonces recomendada la ingesta de abundantes líquidos, de alimentos ricos en fibra y la práctica de actividad física moderada para favorecer el tránsito intestinal.

La alteración del gusto suele consistir en la disminución del sabor o en la percepción de un sabor metálico o amargo. Suele tratarse de un efecto adverso transitorio, que tiende a disminuir pasados unos días o semanas desde el inicio del tratamiento quimioterápico. Sin embargo, puede tener repercusiones sobre el apetito del paciente, por lo que conviene adaptar la dieta favoreciendo alimentos con olores agradables que compensen la disgeusia y permitan mantener una alimentación adecuada. Por otro lado, la mucositis suele presentarse a nivel oral como una inflamación de la mucosa, en ocasiones con dolor y heridas susceptibles de infectarse por bacterias y hongos. Por este motivo, se recomienda mantener una higiene estricta a nivel bucal, el uso de cepillos con cerdas suaves y evitar alimentos muy fríos o muy calientes.

Aparte de la toxicidad gastrointestinal, la mielotoxicidad es también una característica frecuente de la quimioterapia frente al CCR y que puede manifestarse de múltiples formas, según afecte a la serie roja, blanca o a las plaquetas.

- La anemia suele cursar con fatiga, debilidad, palidez mucocutánea, falta de aire al realizar esfuerzos y taquicardia; en general, la anemia asociada al cáncer de colon, como ocurre con la mayor parte de las anemias asociadas a enfermedades crónicas y procesos oncológicos, suele ser leve o moderada, pero su abordaje se relaciona con un mejor desempeño del paciente. El propio tratamiento del cáncer favorecerá la mejora de la enfermedad.
- La leucopenia, especialmente la neutropenia, favorece el desarrollo de infecciones que pueden ser graves. En algunos casos puede estar recomendado el uso de factores estimuladores de colonias como tratamiento, pero es importante reforzar las medidas de prevención de infecciones. Entre estas medidas se encontrarían la vacunación, el uso de mascarilla y evitar las aglomeraciones y el contacto con personas con infecciones.
- La trombocitopenia puede manifestarse a través de un punteado rojo en la piel (petequias), hematomas sin traumatismo previo o como una mayor facilidad para el sangrado. En este sentido, se recomienda evitar actividades que impliquen el uso de utensilios cortantes y realizar un cepillado de dientes suave para evitar el sangrado de encías.

Un efecto adverso que, aunque no reviste gravedad desde una perspectiva toxicológica, suele asociarse a un empeoramiento subjetivo de la calidad de vida, es la alopecia. Se tra-

ta de un efecto por lo general reversible pero frecuente con muchos tratamientos quimioterápicos y que puede recordar al paciente su condición de manera continuada. De acuerdo con las preferencias del paciente, se puede recomendar el uso de pañuelos, pelucas o sombreros que cubran la cabeza, así como la adopción de otras medidas que evitarán la intensificación de la caída, como un peinado suave del cabello o el uso de secadores a alta temperatura.

Pueden ocurrir también otras alteraciones de la piel en forma de sequedad, prurito, eritema o dermatitis. El uso de cremas con efecto emoliente puede reducir estos efectos y también se deberá aconsejar al paciente que evite el contacto con agua muy caliente, con lociones o cosméticos con alcohol y la exposición prolongada al sol.

Como se comentó anteriormente, un efecto habitual de algunos tratamientos quimioterápicos usados en el CCR es la aparición de parestesias o disestesias que pueden manifestarse como disminución de la sensibilidad, hormigueos o pinchazos, sobre todo en las manos y las piernas. Suele tratarse de efectos transitorios, pero se debe comunicar al médico cualquier cambio intenso en estos aspectos.

En los pacientes oncológicos, especialmente cuando la enfermedad se encuentra en una situación avanzada, uno de los síntomas más frecuentes es la presencia de dolor, para cuyo manejo suele recurrirse a la escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud, modificada desde su inicial planteamiento en 1986 (Carlson, 2016) para excluir medicamentos no seguros en insuficiencia renal e incluir las novedades terapéuticas (Figura 7). Contempla el uso tanto de fármacos analgésicos no opioides (por ejemplo, AINEs o paracetamol) como el de analgésicos opioides débiles o potentes según el grado del dolor.

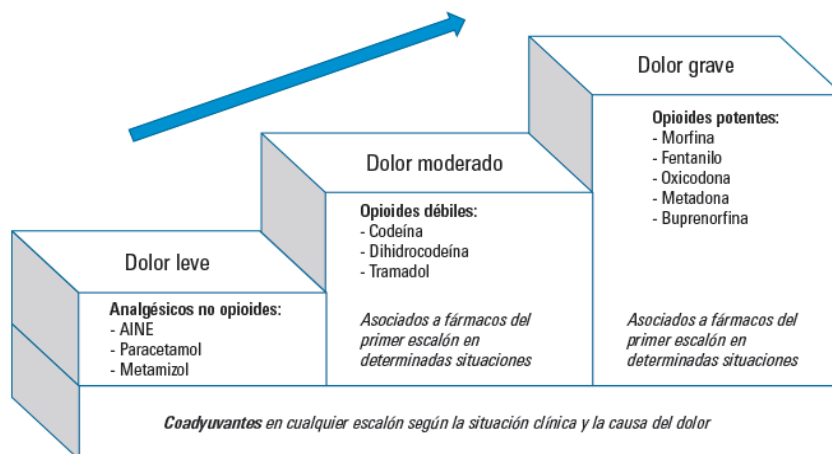


Figura 7. Escala analgésica de la Organización Mundial de la Salud modificada. Tomada de (Cerezo et al., 2017).

En cuanto al cuidado de la ostomía, el farmacéutico comunitario puede contribuir a reforzar y complementar la información recibida por el paciente en el hospital. La dispensación de las bolsas de colostomía y del resto de productos sanitarios necesarios para su colocación se realiza en la farmacia comunitaria, encontrándose incluidos en la financiación del Sistema Nacional de Salud. Se debe transmitir al paciente que la limpieza diaria de la colostomía es fundamental, lavando la piel de alrededor con agua tibia, jabón neutro y una esponja natural y secando sin frotar con una toalla o paño suave y limpio.

Además, dado que el material colector está formado por la bolsa y un adhesivo que se pega a la piel que rodea la colostomía, también resulta importante cuidar la piel que rodea el estoma, garantizar la perfecta sujeción de la bolsa y que ésta sea hermética, para evitar fugas de olores o heces. Si existe vello en la zona de colocación de la bolsa, debe cortarse al ras con tijera para garantizar la fijación del anillo a la piel. Para cambiar la bolsa, se debe retirar el anillo adhesivo lentamente, preferiblemente de arriba abajo y sujetando la piel para no tirar de ella. En caso de que no se disponga de agua y jabón para la limpieza, se pueden emplear toallitas limpiadoras y secar con un pañuelo de papel. La irritación cutánea es un problema frecuente, especialmente cuando el tamaño de la ostomía no coincide con el tamaño del adhesivo, o cuando se realiza una retirada brusca del mismo; esta irritación puede tratarse con

cremas barrera o con soluciones cicatrizantes.

Finalmente, la aparición de una hernia, debida al debilitamiento de la pared abdominal que empuja hacia fuera tanto a la ostomía como a la piel de su alrededor, dificulta la colocación correcta de la bolsa. En estos casos, es conveniente el uso de un cinturón y de fajas para controlar la presión abdominal, evitando esfuerzos físicos y el aumento de peso.

## BIBLIOGRAFÍA

- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de nivolumab (Opdivo®) en combinación con ipilimumab (Yervoy®) y quimioterapia en el tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico sin mutaciones EGFR ni ALK en primera línea. 2022. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT\\_61-2021-Opdivo.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_61-2021-Opdivo.pdf).
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad de microsatélites (MSI-H) y deficiencia en reparación (dMMR). 2023b. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-100-2023-Keytruda-CCR\\_MSI-H-dMMR.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-100-2023-Keytruda-CCR_MSI-H-dMMR.pdf).
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Informe de Posicionamiento Terapéutico de trifluridina/tipiracil hidrocloreuro (Lonsurf®) en cáncer colorrectal. 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-trifluridina-Lonsurf-cancer-colorrectal.pdf>.
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).** Nota de seguridad: Brivudina (Nervinex y Brivudina Aristo): recordatorio de interacción potencialmente mortal con antineoplásicos que contiene 5-fluoropirimidinas (capecitabina, 5-fluorouracilo, tegafur, floxuridina) y con flucitosina. 2023a. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2023/NI\\_MUH\\_FV-3-2023-Brivudina.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2023/NI_MUH_FV-3-2023-Brivudina.pdf).
- **Asociación Española de Gastroenterología (AEG), Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC).** Diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal. Guía de práctica clínica. 2018. Disponible en: [https://www.semfyce.es/wp-content/uploads/2019/01/Actualizacion\\_Preencion\\_cancer\\_colorrectal\\_Semfyce.pdf](https://www.semfyce.es/wp-content/uploads/2019/01/Actualizacion_Preencion_cancer_colorrectal_Semfyce.pdf).
- **Balaguer F, Balmaña J.** Vivir con el síndrome de Lynch. 2017. Disponible en: [https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Vivir\\_Lynch.PDF](https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Vivir_Lynch.PDF).
- **Balaguer F, Reyes J, Balmaña J.** Vivir con poliposis adenomatosa familiar. 2022. Disponible en: [https://seom.org/images/Libro\\_vivir\\_poliposis\\_adenomatosa\\_familiar.pdf](https://seom.org/images/Libro_vivir_poliposis_adenomatosa_familiar.pdf).
- **Benavides M, Díaz-Rubio E, Carrato A, Abad A, Guillén C, García-Alfonso P et al.** Tumour location and efficacy of first-line EGFR inhibitors in KRAS/RAS wild-type metastatic colorectal cancer: retrospective analyses of two phase II randomised Spanish TTD trials. *ESMO Open*. 2019;4(6): e000599. DOI: 10.1136/esmooopen-2019-000599.
- **Bessa Caserras X, Jover Martínez R.** Cáncer colorrectal. En: *Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas*. Barcelona: Elsevier; 2011: 359-72.
- **Carlson CL.** Effectiveness of the World Health Organization cancer pain relief guidelines: an integrative review. *J Pain Res*. 2016; 9: 515-34. DOI: 10.2147/JPR.S97759.
- **Cerezo Lajas A, de Miguel Díez J.** Terapéutica farmacológica del cáncer de pulmón. En: *Trastornos oncológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017. p. 381-394.
- **Coughlin SS.** Social determinants of colorectal cancer risk, stage, and survival: a systematic review. *Int J Colorectal Dis*. 2020; 35(6): 985-95. DOI: 10.1007/s00384-020-03585-z.
- **European Cancer Information System.** Estimates of cancer incidence and mortality in 2020. Disponible en: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/index.php>.
- **European Society for Medical Oncology (ESMO).** Colorectal cancer: a guide for patients. 2016. Disponible en: <https://www.esmo.org/content/download/15729/270768/1/ESMO-ACF-EN-Colorectal-Cancer-Guide-for-Patients.pdf>.
- **Giannakis M, Ng K.** A common cancer at an uncommon age. *Science*. 2023; 379(6637): 1088-90. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.ade7114>.
- **Gómez-España MA, Gallego J, González-Flores E, Maurer J, Páez D, Sastre J et al.** SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019; 21(1): 46-54. DOI: 10.1007/s12094-018-02002-w.
- **Guillén-Ponce C, Lastra E, Lorenzo-Lorenzo I, Martín Gómez T, Morales Chamorro R, Sánchez-Heras AB et al.** SEOM clinical guideline on hereditary colorectal cancer (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020; 22(2): 201-12. DOI: 10.1007/s12094-019-02272-y.
- **Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Kaiser F, Al-Batran SE et al.** FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer: final survival and per-protocol analysis of FIRE-3, a randomised clinical trial. *Br J Cancer*. 2021; 124(3): 587-94. DOI: 10.1038/s41416-020-01140-9.
- **International Agency for Research on Cancer (IARC).** Colorectal cancer screening. 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553197/>.
- **Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, Wong KYM, Hendliss A, Aglietta M et al.** First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *J Clin Oncol*. 2022; 40(2): 161-70. DOI: 10.1200/JCO.21.01015.
- **Meseha M, Attia M.** Colon Polyps. En: *StatPearls* [Internet]; 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430761>.
- **Ministerio de Sanidad (MS).** Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. 2021. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia\\_en\\_cancer\\_del\\_Sistema\\_Nacional\\_de\\_Salud\\_Actualizacion\\_2021.pdf](https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia_en_cancer_del_Sistema_Nacional_de_Salud_Actualizacion_2021.pdf).
- **Modest DP, Karthaus M, Fruehauf S, Graeven U, Müller L, König AO et al.** Panitumumab Plus Fluorouracil and Folinic Acid Versus Fluorouracil and Folinic Acid Alone as Maintenance Therapy in RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized PANAMA Trial (AIO KRK 0212). *J Clin Oncol*. 2022; 40(1): 72-82. DOI: 10.1200/JCO.21.01332.
- **Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, Benson AB 3rd, Cercek A, Cho M et al.** Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2023; 41(3): 678-700. DOI: 10.1200/JCO.22.01690.
- **Murphy N, Newton CC, Song M, Papadimitriou N, Hoffmeister M, Phipps AI et al.** Body mass index and molecular subtypes of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2023; 115(2): 165-73. DOI: 10.1093/jnci/djac215.
- **Rodríguez Garrote M, Longo Muñoz F.** Farmacoterapia de los tumores digestivos. En: *Trastornos oncológicos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2017: 242-70.
- **Salvatore L, Bria E, Sperduti I, Hinke A, Hegewisch-Becker S, Aparicio T et al.** Bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of individual patients' data from 3 phase

- III studies. *Cancer Treat Rev.* 2021; 97: 102202. DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102202.
- **Saoudi Gonzalez N, Salvà F, Ros J, Baraibar I, Marmolejo D, Valdivia A *et al.*** Up-to-date role of aflibercept in the treatment of colorectal cancer. *Expert Opin Biol Ther.* 2021; 21(10): 1315-24. DOI: 10.1080/14712598.2021.1935231.
  - **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).** Las cifras del cáncer en España. 2023. Disponible en: [https://seom.org/images/Las\\_cifras\\_del\\_Cancer\\_en\\_Espana\\_2023.pdf](https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf).
  - **Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T *et al.*** Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol.* 2021; 39(4): 273-84. DOI: 10.1200/JCO.20.02088.
  - **Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R *et al.*** Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16(5): 499-508. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70127-0.
  - **Xu D, Liu Y, Tang W, Xu L, Liu T, Jiang Y *et al.*** Regorafenib in Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Multi-Center Retrospective Study. *Front Oncol.* 2022; 12: 838870. DOI: 10.3389/fonc.2022.838870.