

Seguimiento del cáncer colorrectal

Matilde Navarro y Josep Maria Piulats
Institut Català d'Oncologia. Barcelona. España.

Resumen

El seguimiento del cáncer colorrectal forma parte de nuestra práctica clínica, pese a existir una importante controversia sobre el número de visitas, qué pruebas utilizar y si estas estrategias tienen un impacto sobre la supervivencia. Todas estas preguntas se han intentado responder mediante varios estudios que incluyen metaanálisis, ensayos aleatorios y estudios de cohortes. Estos resultados han llevado al desarrollo de unas guías de práctica clínica por las sociedades oncológicas más importantes. En este capítulo revisaremos estos estudios y guías de práctica clínica para a continuación exponer nuestra experiencia con una cohorte de 399 pacientes seguidos de forma homogénea en nuestro centro.

Palabras clave: Cáncer colorrectal. Supervivencia. Seguimiento. CEA.

FOLOW-UP OF COLORECTAL CANCER

It is common clinical practise to follow patients with colorectal cancer for several years following their definitive surgery and adjuvant therapy. Despite this practice there is considerable controversy about how often should be seen, what tests should be performed and whether these varying strategies have any significant impact on patient outcomes. These frequency and modality of testing have been evaluated in many studies, including meta-analyses, prospective randomized trials, and cohort studies. These results have led to the development of practice guidelines by important societies for the follow-up of patients treated for colorectal cancers. In this paper are reviewed those studies and practice guidelines, after that we will explain our experience with a cohort of 399 patients followed according a well-defined postoperative surveillance program.

Key words: Colorectal cancer. Surveillance. Follow-up. CEA.

Introducción

En el presente artículo realizaremos, en primer lugar, una revisión de los artículos publicados sobre el seguimiento del cáncer colorrectal intervenido de forma curativa; comentaremos, en segundo lugar, las guías de práctica clínica recomendadas por parte de las sociedades médicas más importantes, y finalmente haremos una breve revisión de la experiencia acumulada en nuestro centro.

¿Está justificado el seguimiento en el cáncer colorrectal?

Existen publicados diversos estudios aleatorios de seguimiento postoperatorio en cáncer colorrectal^[1-5]. En dos estudios existe un grupo de no seguimiento^[1,2]. En el estudio de Ohlsson et al, 54 pacientes fueron aleatorizados a no seguimiento (grupo control) y 53 pacientes a seguimiento intensivo^[1]. Recayó aproximadamente un tercio (18/54 y 17/53, respectivamente) de los enfermos en ambos grupos, y pudieron ser rescatados quirúrgicamente tres pacientes en el grupo control y 5 en el de seguimiento. La supervivencia a los 5 años fue del 67 y el 75%, respectivamente ($p > 0,05$), concluyendo que el seguimiento intensivo no prolongaba la supervivencia en este estudio. En el segundo estudio, Kjeldsen et al aleatorizaron a 597 pacientes a recibir (no incluye el antígeno carcinoembionario [CEA]) o no seguimiento^[2]. La tasa de recidiva fue similar en los dos grupos (26%), pero el tiempo hasta el diagnóstico de la recurrencia fue 9 meses menor en los pacientes con seguimiento, detectándose en una

Correspondencia: Dra. M. Navarro.
Institut Català d'Oncologia.
Avda. Gran Vía, s/n, km 2,7. 08907 L'Hospitalet. Barcelona.
España.

fase asintomática y permitiendo un número mayor de operaciones con intención radical ($p = 0,02$). Desafortunadamente, no se consiguió demostrar impacto alguno en la supervivencia global.

Otros estudios aleatorios comparan diversos grados de seguimiento, como el de Schoemaker et al, realizado sobre 325 pacientes³. En el grupo control, se realizaban exploración física y entrevista, hemograma, bioquímica con función hepática, CEA y sangre oculta en heces; a esto se añadían anualmente una tomografía computarizada (TC) abdominal, radiografía de tórax y colonoscopia en el grupo experimental. De las tres maniobras diagnósticas añadidas, únicamente la TC abdominal detectó la recidiva hepática asintomática más frecuentemente que en el grupo estándar ($p = 0,0002$), aunque el número de resecciones hepáticas con intención radical no fue significativamente diferente entre los dos grupos. En otro estudio similar, Makela et al aleatorizaron a sus pacientes a seguimiento con exploración física y entrevista, CEA, radiografía de tórax, sigmoidoscopia anual y enema opaco⁴, frente a iguales procedimientos añadiendo sigmoidoscopia cada tres meses, ecografía abdominal (semestral) y TC abdominal (anual). La tasa de resecciones curativas fue del 14% en el grupo control y del 22% en el de seguimiento intensivo; estas diferencias, así como la supervivencia global, del 54 y el 59% respectivamente, no fueron significativas.

En un último estudio publicado recientemente por Secco et al⁵, los pacientes son divididos en dos grupos, un primer grupo considerado de alto riesgo de recidiva (definido por tumor rectal tratado con resección anterior baja, pT3, CEA preoperatorio elevado, pN1-2, G3, adenocarcinoma mucinoso o con células en anillo de sello) o bajo riesgo. Una vez realizada esta distinción, los pacientes eran aleatorizados a ser seguidos de forma ambulatoria por médicos de cabecera o un seguimiento adaptado al riesgo de recidiva en el hospital. El porcentaje de recurrencias fue elevado (57,2% en seguimiento ambulatorio y del 52,6% en el seguimiento adaptado) en ambos grupos y sí se objetivó un aumento significativo tanto de la tasa de intervenciones curativas como de la supervivencia global independientemente del riesgo de recidiva a favor del seguimiento adaptado. Ninguno de los enfermos incluidos recibió quimioterapia adyuvante, ni siquiera los pN1-2, cosa que explicaría la elevada tasa de recurrencia observada.

A parte de los estudios aleatorios, existen otros en la bibliografía, descripciones de series hospitalarias⁶, que señalan un discreto beneficio en la supervivencia y mayor número de rescates quirúrgicos a favor del seguimiento. Con la intención de revisar estos aspectos, se han publicado tres metaanálisis. El primero, publicado por Bruinvels et al⁷, analiza los datos de dos estudios aleatorios y 7 no aleatorios (3.283 pacientes en total). La conclusión es que el grupo con un seguimiento "intensivo" presentaba una mejoría de la supervivencia del 9% respecto al seguimiento mínimo o no seguimiento, siempre que el seguimiento intensivo incluyera análisis del CEA. También concluían los autores que el seguimiento, siempre que incluyera CEA, identificaba recurrencias tratables en un estadio más inicial. El segundo metaanálisis, realizado por Rosen et al⁸, analiza los resultados de dos

estudios aleatorios y tres estudios comparativos de cohortes (2.005 pacientes), así como 14 estudios no comparativos (6.641 pacientes). En la evaluación de resultados objetivaron que el grupo con seguimiento intensivo tenía mayor supervivencia a los 5 años y mayor número de rescates quirúrgicos, siendo estadísticamente significativo respecto al grupo de seguimiento no intensivo.

Un último metaanálisis ha sido publicado recientemente por Renahan et al⁹. En este estudio se recogen 5 estudios aleatorios (1.342 pacientes), y del análisis se desprende que el seguimiento intensivo se asocia a una reducción estadísticamente significativa de todas las causas de muerte, sobre todo si el seguimiento incluía TC abdominal (por la detección de recidiva extramural) y determinaciones del CEA.

¿Qué exploraciones complementarias se deberían incluir en el seguimiento?

Basándose en estos pocos estudios aleatorios y muchos estudios no aleatorios publicados, la American Society of Clinical Oncology (ASCO)¹⁰, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹¹ y la European Society of Medical Oncology (ESMO)¹² han elaborado unas guías clínicas para el seguimiento del cáncer colorrectal intervenido. Las tres sociedades recomiendan el seguimiento intensivo centrado en los primeros dos a tres años, aunque con intervalos diferentes (de 3 a 6 meses)¹⁰⁻¹².

Sobre las exploraciones complementarias a realizar para la detección de la recidiva local (en los 5 cm de la sutura), el hemograma o el test de sangre oculta en heces no son útiles dado su crecimiento extraluminal, con sólo un 12% de afectación de la mucosa intestinal, por lo que no se justifica su realización de forma habitual^{1,10-13}. Sí se recomiendan la entrevista clínica y la exploración física^{10,11}, no por el hecho de establecer un diagnóstico temprano (ya que se trataría de una enfermedad sintomática y, por tanto, con mayores posibilidades de no ser rescatada), sino por la posibilidad de llevar a cabo tareas de medicina preventiva, como consejos dietéticos, información sobre cribado genético (en el caso de aparición de más familiares afectados) o sintomatología derivada del tratamiento quirúrgico y radioterápico.

El examen endoscópico tiene como objetivo no sólo detectar recidivas en la anastomosis, sino también tumores metacrónicos en el resto de la mucosa colónica. Todos los pacientes deben tener un estudio endoscópico pre o perioperatorio, y existen datos suficientes para recomendar posteriormente un estudio colonoscópico cada tres a 5 años¹⁰. La recurrencia local es mayor en el cáncer de recto que en el de colon¹⁴, por lo que algunos autores han apostado por la realización, aparte de la colonoscopia cada tres a 5 años, de una vigilancia de la sutura mediante proctosigmoidoscopia. Actualmente al tratamiento quirúrgico de la neoplasia de recto en estadios IIB y III se añaden quimioterapia y radioterapia, con lo que se consigue una disminución de las recidivas locales a menos del 10%, por lo que la recomendación actual es efectuar la proctosigmoidoscopia en los pacientes sin radioterapia pélvica¹⁵. Otra técnica de vigilancia de la reci-

TABLA 1. Protocolo de seguimiento en nuestra institución

T(m)	Visita	CEA	Ecografía	RT	Colonoscopia	TC abdominal
3	X	X				X
6	X	X	X	X*		
9	X	X				
12	X	X	X	X		X*
15	X	X				
18	X	X	X	X*		
21	X	X				
24	X	X	X	X	X*	X*
28	X	X				
32	X	X				
36	X	X	X	X		
42	X	X				
48	X	X	X	X	X	
54	X	X				
60	X	X	X	X		

*Localización rectal. CEA: antígeno carcinoembrionario; RT: radiografía de tórax; TC: tomografía computarizada. T(m): tiempo en meses.

diva local en la localización rectal propuesta es la TC pélvica. Estas técnicas no están indicadas si no existe alternativa terapéutica de rescate como en el caso de haberse realizado una amputación abdominoperineal¹⁰.

Como hemos reseñado en el apartado anterior, el seguimiento ha demostrado descubrir las recidivas en un estadio potencialmente curable. Los pacientes con estadio I presentan unas tasas de recidiva bajas, y por tanto no estaría justificado un seguimiento intensivo orientado a descubrir una recidiva a distancia¹⁷. El análisis del CEA es el test que más frecuentemente detecta recurrencias y se recomienda su uso en el seguimiento de los estadios II y III cada dos a tres meses, al menos hasta los dos años de la intervención^{7,10,18,19}. Conviene recordar que aproximadamente el 30% de las recurrencias no expresa CEA y que esto se asocia más frecuentemente a tumores más indiferenciados^{13,18,19}. No podemos recomendar la realización de análisis de la función hepática ya que no ayudan al diagnóstico temprano de la recurrencia y normalmente se asocian con enfermedad irresecable¹⁰. Los estudios que efectúan exploraciones de imagen hepática (TC y/o ecografía) de forma habitual no han demostrado descubrir las recidivas resecables antes que otros tests como la determinación del CEA³⁻⁹, pero se ha propuesto su empleo con el objetivo de detectar este 30% de recidivas con CEA negativo. La localización más frecuente de las recidivas en el cáncer colorrectal es la hepática, pero los tumores localizados en el recto pueden diseminarse a través del sistema venoso paravertebral y directamente hacia el pulmón. El seguimiento mediante radiografías de tórax se incluye en la mayoría de los protocolos de seguimiento al ser una técnica de poco coste económico, pero este procedimiento no ha demostrado aumentar la incidencia de metástasis rescatables quirúrgicamente^{3,10}. El uso del tomografía por emisión de positrones (PET) como herramienta de seguimiento se encuentra en investigación^{16,20}.

Experiencia en nuestro centro

Entre 1993 y 1997, 399 pacientes con cáncer colorrectal tratados con quimioterapia adyuvante²¹(estadios IIB

con factores de mal pronóstico y III) tras cirugía radical fueron seguidos de forma estandarizada según el protocolo de nuestro centro (tabla 1). A partir del quinto año el seguimiento se hizo anual sin ninguna exploración, a excepción del estudio colonoscópico. Ante un aumento de CEA o clínica que hiciera sospechar recidiva, se practicaban una TC abdominal y un estudio con radiografía de tórax. Del total de 399 pacientes, 207 con localización colónica (estadio II: 65 pacientes; estadio III: 142 pacientes) y 192 con localización rectal (estadio II: 81 pacientes; estadio III: 111 pacientes).

Con una mediana de seguimiento de 48,6 meses la supervivencia a los 5 años es del 76,5% en los pacientes con cáncer de colon y del 67,3% para el cáncer de recto. Se han detectado 126 recidivas (33,2%).

Durante el primer año de seguimiento se detectaron 44 recidivas (34,9%), 40 en el segundo año (31,7%), 25 en el tercero (19,8%) y 17 a partir del cuarto año (13,5%). Por tanto, el 86,4% de las recidivas se detectó en los tres primeros años (fig. 1).

El primer indicador de recidiva (fig. 2) fue únicamente la elevación de CEA en 66 pacientes (52,8%), clínica en 19 pacientes (15,2%), TC abdominal en 12 pacientes (9,6%), ecografía abdominal en 7 (5,6%), colonoscopia en tres (2,4%) y otras en 4 casos (3,2%). El CEA en combinación con otras exploraciones se elevó en 14 pacientes (11,2%); por tanto, el aumento del CEA estuvo involucrado en la detección de la recidiva en 80 pacientes (64%).

Las localizaciones de las recidivas fueron 16 locorregionales (4,2%), 94 sistémicas (24,9%) y 16 locorregionales más sistémicas (4,2%). Del total de recidivas, la hepática fue la única localización de la recidiva en 38 pacientes. En 39 pacientes (31%) se consiguió un rescate quirúrgico de la recidiva. De éstas, 6 eran locorregionales (37,5%), 31 sistémicas (32,9) y dos locorregionales más sistémicas (12,5%). De los enfermos con recidiva única hepática, 23 pudieron ser rescatados quirúrgicamente (60,5%). El primer indicador de recidiva rescatada fue el CEA en 25 pacientes (64,1%), seguido de la TC en 5 (12,8%) (tabla 2).

La mediana de supervivencia de los pacientes recidivados ha sido de 16 meses. Cuando el rescate quirúrgico

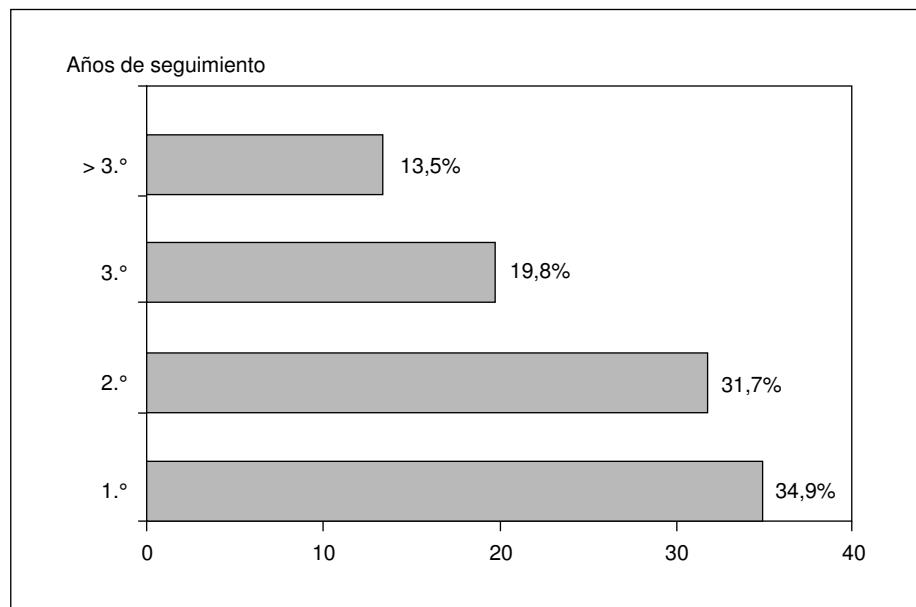


Fig. 1. Distribución por años tras la cirugía de las 126 recidivas detectadas. El 86,4 de las recidivas fue detectado en los tres primeros años.

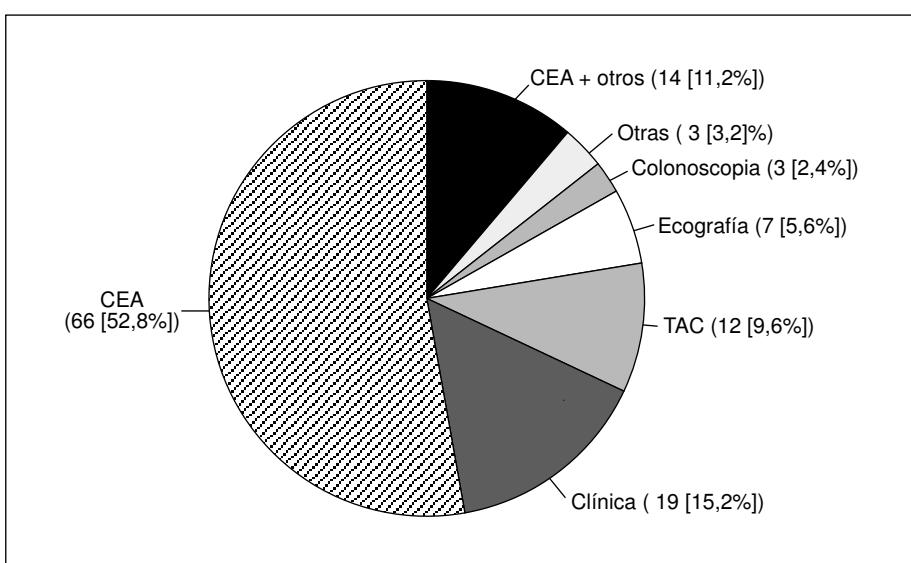


Fig. 2. El primer indicador de recidiva fue el antígeno carcinoembionario (CEA). El aumento de CEA estuvo involucrado en la detección de recidiva de 80 pacientes (64%). TC: tomografía computarizada.

fue posible, la mediana fue de 35 meses frente a los 11 meses de los pacientes en los que la cirugía no fue posible (fig. 3).

En el momento del cierre del estudio, del total de pa-

cientes rescatados, 12 se encuentran libres de enfermedad (30,7%), 7 están vivos en recidiva (17,9%) y 20 han fallecido (51,3%), 18 por tumor y dos libres de recidiva (uno en el postoperatorio de una hepatectomía y otro por carcinoma escamoso de pulmón).

TABLA 2. Primer indicador de recidiva rescatada

	N.º de pacientes	Porcentaje
CEA	25	64,1
TC	5	12,8
Clínica	3	7,7
Ecografía	3	7,7
Colonoscopia	2	5,1
Radiografía de tórax	1	2,6
Total	39	100

CEA: antígeno carcinoembionario; TC: tomografía computarizada.

Conclusiones

De acuerdo con la experiencia acumulada, podemos concluir que el seguimiento postoperatorio del cáncer colorrectal es útil y comporta escasas molestias para el paciente. Debe racionalizarse el uso de pruebas de imagen debido a su alto coste y su escaso beneficio a la hora de detectar recurrencias tempranas respecto al CEA, que ha demostrado ser el primer indicador de recidiva. La impor-

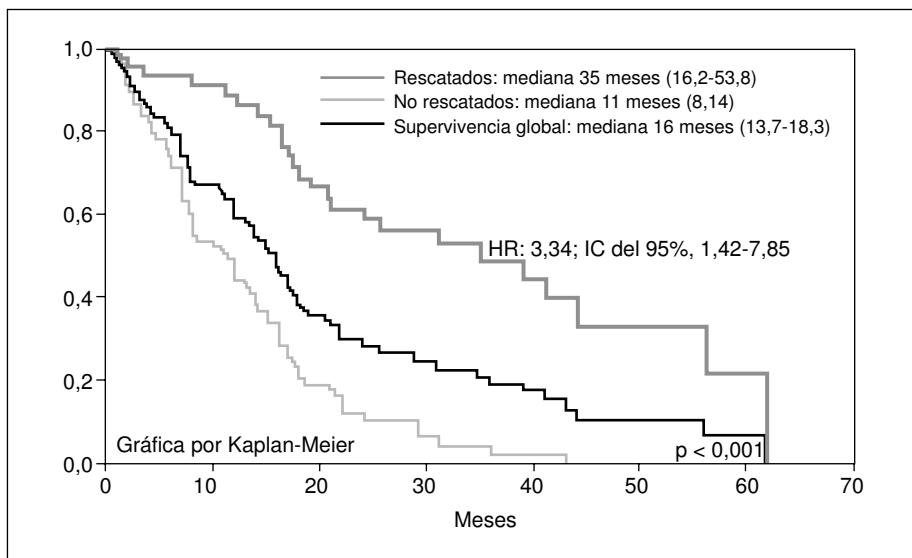


Fig. 3. Supervivencia global y estratificada por cirugía.

tancia del seguimiento intensivo radica en el hecho de que permite realizar la detección temprana de las recurrencias, con lo que se podría aumentar el número de pacientes que pueden someterse a una cirugía de rescate. El seguimiento se tiene que recomendar durante los tres primeros años, durante los que se acumula el mayor porcentaje de recidivas. Tras este tiempo el seguimiento se centrará en el control del tumor metacrónico de la mucosa del colon restante. Es necesario un mayor seguimiento para conocer el impacto que esto tiene sobre la supervivencia, sobre todo actualmente, con la sofisticación de las técnicas de imagen y los avances en la cirugía, que permite intervenciones más radicales con menor morbilidad.

Bibliografía

- Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, Graffner H, Tranberg KG. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma: randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995;38:619-26.
- Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997;84:666-9.
- Schoemaker D, Black R, Giles L, Tooijl J. Yearly colonoscopy, liver CT and chest radiograph do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998;114:7-14.
- Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five year follow-up after radical surgery for colorectal cancer: results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1995;130:1062-7.
- Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, Bonfante P, Baldi E, et al. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:418-23.
- Castells A, Bessa X, Daniels M, Ascaso C, Lacy AM, et al. Value of postoperative surveillance after radical surgery for colorectal cancer: result of a cohort study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:714-23.
- Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, Van Houwelingen HC, Habbema JD, et al. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg* 1994;219:174-82.
- Rosen M, Chan L, Beart RW, Vukasin P, Anthone G. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1116-26.
- Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow-up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002;324:1-8.
- Desch CE, Benson AB III, Smith TJ, Flynn PJ, Krause C. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999;17:1312-21.
- Engstrom PF, Benson AB III, Cohen A, Doroshow J, Kiel K, et al. NCCN colorectal cancer practice guidelines: the National Comprehensive Cancer Network. *Oncology (Huntingt)* 1996;10(Suppl 11): 140-75.
- ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of colon cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1053-4.
- Safi F, Beyer HG. The value of follow-up after curative surgery of colorectal carcinoma. *Cancer Detect Prev* 1993;17:417-24.
- Minsky BD, Mies C, Recht A. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum: patterns of failure and survival. *Cancer* 1998;61:1408-16.
- Fisher B, Wolmar K, Rockett H, Redmond C, Deutsch M, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst* 1998;80:21-9.
- Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, Van Cutsem E, Maes A, et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). *Eur J Cancer* 2001;37:862-9.
- Wichmann MW, Müller C, Hornung HM, Lau-Werner U, Schildberg FW. Results of long-term follow-up after curative resection of Dukes A colorectal cancer. *World J Surg* 2002;26:732-6.
- Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, et al. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 1993;270:943-7.
- Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1865-78.
- Flanagan FL, Dehdashti F, Ogunbiyi OA, Kodner IJ, Siegel BA. Utility of FDG-PET for investigating unexplained plasma CEA elevation in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 1998;227:319-23.
- Urruticoechea A, Navarro M, Majem M, Pareja L, Martí-Ragué J, et al. The value of follow-up in resectable colorectal cancer after adju-