

## Estrategias de vigilancia postoperatoria en el cáncer colorrectal

FRANCISCO RODRÍGUEZ-MORANTA, FRANCESC BALAGUER Y ANTONI CASTELLS

Francisco Rodríguez-Moranta es becario del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Sanidad).

El carcinoma colorrectal (CCR) es la segunda neoplasia más frecuente en ambos sexos y representa la segunda causa de muerte por cáncer en España. En la actualidad, el 70-80% de los pacientes diagnosticados deben recibir tratamiento radical. No obstante, la elevada tasa de recidivas detectadas durante el seguimiento (el 13% en el estadio I, el 32% en el estadio II y el 61% en el estadio III) condiciona un mal pronóstico de la enfermedad<sup>1</sup>, ya que tan sólo un 30% de ellas deberá recibir tratamiento con intención curativa (tabla 1). Para mejorar estas ci-

fras es imprescindible establecer una adecuada estrategia de seguimiento tras la intervención, dirigida a detectar una eventual recidiva cuando aún es susceptible de tratamiento radical y, por otro lado, perseguir la detección de tumores metacrónicos, que pueden aparecer en el 2-6% de los pacientes con CCR.

Hoy día se acepta que el seguimiento postoperatorio de estos pacientes puede aumentar la proporción de recidivas curables así como aumentar la supervivencia<sup>2</sup>, aunque se desconoce cuál es la mejor estrategia, ya sea en cuanto a intensidad como en el tipo de exploraciones que debería contemplar<sup>3</sup>. En esta revisión se analizan las diferentes opciones de seguimiento así como el grado de evidencia disponible<sup>4-9</sup> (tabla 2).

### Puntos clave

- El carcinoma colorrectal (CCR) presenta una elevada tasa de recidivas durante el seguimiento, lo que condiciona su mal pronóstico a largo plazo.
- El seguimiento de los pacientes tras la resección quirúrgica radical de un CCR mejora la supervivencia a largo plazo con respecto a la ausencia de seguimiento.
- Se desconoce qué exploraciones de vigilancia y con qué frecuencia deben realizarse para el seguimiento de los CCR.
- La determinación sérica de antígeno carcinoembrionario (CEA) es la exploración que detecta el mayor número de recidivas asintomáticas.
- La práctica de una colonoscopia cada 3-5 años está indicada en la vigilancia de adenomas y CCR metacrónicos.

**Tabla 1.** Resección quirúrgica con finalidad curativa de la primera recidiva del cáncer colorrectal (modificado de Ohlsson et al<sup>6</sup>)

Localización de la recurrencia	Resección quirúrgica (% pacientes)
<b>Recidiva local</b>	13% (5-23%)
Intramural	4% (1-9%)
Extramural	11% (2-20%)
<b>Metástasis a distancia</b>	14% (7-23%)
Hígado	8% (6-15%)
Pulmón	3% (2-4%)
Otras localizaciones	1% (1-3%)
Enfermedad diseminada	6% (2-18%)
Global	33% (17-44%)

## Exploraciones de vigilancia

Los métodos más aceptados en la vigilancia postoperatoria de los pacientes con CCR son el seguimiento clínico, la práctica de determinaciones analíticas (que incluyen hemograma, pruebas de función hepática y concentración sérica del antígeno carcinoembrionario [CEA]), las exploraciones radiológicas (radiografía simple de tórax, tomografía computarizada [TC] o ultrasonografía abdominal) y las técnicas endoscópicas (sigmoidoscopia flexible o la colonoscopia).

### Historia clínica

La presencia de un síntoma o signo de reciente aparición, como dolor abdominal, hematoquecia o alteración del ritmo deposicional, constituye con frecuencia el primer signo de recidiva de la enfermedad y guiará la realización de las siguientes exploraciones. Sin embargo, se desconoce el valor de la visita médica habitual, ya que la recidiva no suele detectarse en el transcurso de ésta en pacientes asintomáticos, e incluso podría retrasar su consulta ante la aparición de un síntoma eventual<sup>10</sup>. Cochrane et al<sup>11</sup> hallaron que hasta un 58% de

**Tabla 2.** Ensayos clínicos aleatorizados en la vigilancia postoperatoria del cáncer colorrectal

	Ohlsson	Makela	Kjeldsen	Pietra	Schoemaker
N.º de pacientes	107	106	597	207	325
Aleatorización	3 meses después de la cirugía	En la cirugía	Después de la cirugía, tras una FCS o enema sin lesiones sincrónicas	Después de la cirugía	Después de la cirugía
Dukes	A (18%) B (44%) C (38%)	A (26%) B (46%) C (28%)	A (23%) B (49%) C (28%)	B (59%) C (41%)	A (23%) B (48%) C (29%)
Exploraciones incluidas en la estrategia más intensiva	- EF, SR, hemograma, enzimas hepáticas, CEA y Rx tórax cada 3 meses x 2 años, y cada 6 meses x 3 años - SF a los 9, 21 y 42 meses - FCS a los 3 meses y cada año - FCS a los 3, 15, 30 y 60 meses - TC pélvica a los 3, 6, 12, 18, y 24 meses (en resección abdominoperineal)	- Historia, EF, SOH, hemograma, CEA y Rx tórax, cada 3 meses x 2 años, y cada 6 meses x 3 años - US cada 6 meses - TC de abdomen anual	- Historia, EF, tacto rectal, examen ginecológico, hemograma, enzimas hepáticas, FCS y Rx tórax cada 6 meses x 4 años, y posteriormente cada 5 años	- EF, CEA y US cada 3 meses x 2 años, cada 6 meses x 3 años, y posteriormente cada año - Rx tórax, FCS y TC cada año	- Historia, EF, SOH, hemograma, enzimas hepáticas y CEA cada 3 meses x 2 años, y cada 6 meses x 3 años - Rx tórax, TC hepático y FCS cada año
Exploraciones incluidas en la estrategia menos intensiva (control)	- Recomendaciones por escrito cada 3 meses x 2 años, y luego SOH anual - Contactar con el médico si aparecen síntomas	- Historia, EF, SOH, hemograma, CEA y Rx tórax cada 3 meses x 2 años, y cada 6 meses x 3 años - SR en cada visita - Enema de bario anual	- Igual que el intensivo pero sólo a los 5, 10 y 15 años	- EF, CEA y US cada 6 meses x 2 años, y luego cada año - Rx tórax y FCS anual	- Historia, EF, SOH, hemograma, enzimas hepáticas y CEA cada 3 meses x 2 años, y cada 6 meses x 3 años
Recurrencia	Intensivo: 32% Control: 33%	Intensivo: 42% Control: 41%	Intensivo: 26% Control: 26%	Intensivo: 45% Control: 33%	Intensivo: 34% Control: 43%
Resección de la recurrencia con intención curativa	Intensivo: 9,4% Control: 5,5%	Intensivo: 9,6% Control: 5,6%	Intensivo: 22% Control: 7%	Intensivo: 19,8% Control: 5,9%	Intensivo: 3,6% Control: 3,2%
Supervivencia a 5 años	Intensivo: 75% p = 0,26 Control: 67%	Intensivo: 59% p = 0,5 Control: 54%	Intensivo: 70% p = 0,48 Control: 68%	Intensivo: 73% p = 0,02 Control: 58%	Intensivo: 74% p = 0,2 Control: 65%

EF: exploración física; SR: sigmoidoscopia rígida; SF: sigmoidoscopia flexible; FCS: fibrocolonoscopia; CEA: antígeno carcinoembrionario; SOH: sangre oculta en heces; TC: tomografía computarizada; US: ultrasonografía abdominal.

los pacientes que realizaban un seguimiento regular presentaba clínica y refería los síntomas fuera de las visitas concertadas. No obstante, la visita clínica periódica ofrece confianza al paciente y permite recomendar la realización de exploraciones de cribado a los familiares en situación de riesgo<sup>12</sup>.

### Exploración física

Un examen físico no guiado por la historia clínica o la presencia de nuevos síntomas ha demostrado tener un bajo rendimiento en la detección de recidivas no sospechadas<sup>5,6,13</sup>. Únicamente el tacto rectal en pacientes con cáncer de recto ha demostrado tener una sensibilidad del 74-86% y una especificidad del 98-100% en la detección de una recurrencia<sup>5</sup>. Sin embargo, con frecuencia estos pacientes han recibido tratamiento radioterapéutico, con la consecuente fibrosis local, lo que disminuye la sensibilidad y la especificidad de la maniobra.

### Antígeno carcinoembrionario

La determinación de las concentraciones séricas del CEA es

el examen que identifica con mayor frecuencia la recidiva<sup>13-15</sup>. La utilidad de la monitorización del CEA se ha puesto de manifiesto en diversos metaanálisis<sup>16-18</sup>. Se considera que su determinación podría resultar coste-efectiva incluso en los pacientes con valores normales en el momento del diagnóstico<sup>16,17</sup>. En la mayoría de series, este marcador tumoral posee una sensibilidad y especificidad superior al 80% para la detección de metástasis a distancia<sup>19</sup>. No obstante, a pesar de mantener la especificidad, su sensibilidad disminuye al 50% en las recidivas locorregionales<sup>19</sup>. En este sentido, se cuestiona su utilidad en la detección de recidivas susceptibles de tratamiento radical dada su baja sensibilidad para la detección de recidivas locales, metástasis hepáticas reseables o tumores metacrónicos<sup>20</sup>.

### Tomografía computarizada y ultrasonografía abdominal

Ambas son exploraciones de gran utilidad para la confirmación de la sospecha clínica de metástasis hepática. Sin embargo, su beneficio es limitado como pruebas aisladas en pacientes asintomáticos. Un metaanálisis sugiere una mejoría en la

**Tabla 3.** Guías clínicas de vigilancia del cáncer colorrectal tras una resección quirúrgica con intención curativa

Procedimiento	ESMO	NCCN	ASCO
Historia clínica	Sí (¿periodicidad?)	Cada 3 meses durante 2 años Cada 6 meses durante 3 años Estudio de familiares en situación de riesgo	Cada 3 a 6 meses durante 3 años, y luego anualmente
Exploración física	Sólo si hay síntomas de sospecha	Cada 3 meses durante 2 años Cada 6 meses durante 3 años	Cada 3 a 6 meses durante 3 años, y luego anualmente
Hemograma	Sólo si hay síntomas de sospecha	No valorado	No indicado como práctica habitual
Enzimas hepáticas	Sólo si hay síntomas de sospecha	No valorado	No indicado como práctica habitual
CEA	Sólo si hay síntomas de sospecha	No valorado	Cada 2-3 meses en pacientes en estadio II o III (sólo si el paciente se pudiera operar si se detectara una metástasis hepática)
Radiografía de tórax	Sólo si hay síntomas de sospecha	Sólo si hay síntomas de sospecha En casos seleccionados	Si CEA elevado o síntomas de sospecha de metástasis pulmonares
Sigmoidoscopia +/- US endoscópica	En tumores de sigma distal cada 6 meses durante 2 años	No valorado	Pacientes que no han recibido radioterapia cada 6 meses durante 2 años
Colonoscopia	Cada 5 años	En 3-6 meses si no se realizó en el preoperatorio. Al año. Repetir en 1 año si se observan adenomas o cada 3 años si es normal	Cada 3-5 años
US abdominal	Cada año durante 3 años	No valorado	No recomendado
TC abdominal	Sólo si hay síntomas de sospecha	En casos seleccionados	No indicado habitualmente
RM abdominal	Sólo si hay síntomas de sospecha	No valorado	No valorado
Examen pélvico radiológico	Sólo si hay síntomas de sospecha	No recomendado	Sólo si hay síntomas de sospecha y no ha recibido radioterapia

ESMO: European Society of Medical Oncology (2001); NCCN: National Comprehensive Cancer Network (2003); ASCO: American Society of Clinical Oncology (2000).

supervivencia asociada a la realización de TC cada 3-12 meses<sup>17</sup>, y otros dos identifican este beneficio exclusivamente en relación con el estudio del hígado<sup>16,18</sup>. No obstante, otros autores han demostrado que la evaluación radiológica hepática no aumenta el número de resecciones curativas<sup>7</sup>.

Por otro lado, la capacidad de la TC para la detección de recidivas pélvicas o locales curables parece ser reducida<sup>4,6,8</sup>. Además, los pacientes que han recibido radioterapia adyuvante presentan cambios radiológicos que dificultan su interpretación.

### Colonoscopia

En el momento del diagnóstico se debe estudiar el colon para descartar la presencia de neoplasias sincrónicas. Estos pacientes presentan un riesgo de 1,5-3 veces superior de desarrollar un segundo CCR, lo que apoya la importancia de la vigilancia endoscópica<sup>21</sup>. De manera similar, estos pacientes tienen un mayor riesgo de presentar adenomas metacrónicos y el beneficio de su resección endoscópica en la prevención del CCR ha quedado firmemente demostrada<sup>22</sup>. La colonoscopia, no obstante, como exploración destinada a la detección de una recurrencia local tiene un beneficio limitado, según se deduce de los resultados obtenidos en la mayoría de los ensayos clínicos publicados<sup>6-8,16,17</sup>.

### Radiografía de tórax

Esta exploración pretende identificar metástasis pulmonares resecables. Su utilización ha sido promulgada por los autores de un metaanálisis<sup>16</sup> apoyándose en el hecho de que esta exploración fue incluida en el grupo de seguimiento intensivo de 6 ensayos clínicos, y demostrando que la supervivencia de los pacientes con metástasis pulmonares resecables era similar a la obtenida en los pacientes con metástasis hepáticas. Sin embargo, el papel de la radiografía de tórax continúa siendo controvertido. Schoemaker et al<sup>7</sup>, únicamente observó a un paciente, de 167 asignados aleatoriamente a un seguimiento intensivo, en el que se incrementó su supervivencia a largo plazo en relación con la práctica de un control radiológico anual. Otro estudio llevado a cabo en 1.247 pacientes documentó 6 casos que se beneficiaron de una vigilancia mediante radiografía de tórax cada 3 a 6 meses tras la cirugía radical de tumores en estadios II y III<sup>14</sup>.

### Tomografía por emisión de positrones

Los estudios mediante tomografía por emisión de positrones (PET) con fluorodesoxiglucosa han demostrado una sensibilidad del 90-100%, con una especificidad del 7-98%, para el diagnóstico y la estadificación de la recurrencia tumoral<sup>23</sup>. No hay estudios prospectivos que evalúen la utilización habitual de la PET como exploración de seguimiento de pacientes con CCR resecado. No obstante, en los casos en los que la TC identifica una recidiva potencialmente resecable, la PET puede resultar útil para la detección de una eventual diseminación tumoral. En un estudio en 34 pacientes con metástasis hepáticas se observó que la PET modificó el tratamiento en el 33% de ellos<sup>24</sup>. Asimismo, la PET puede resultar útil en los casos con elevación de las concentraciones de CEA y sin evidencia de recidiva en la TC y la colonoscopia.

### Otras exploraciones

En la actualidad se desconoce la contribución de nuevas técnicas diagnósticas, como la ultrasonografía endoscópica, la colonoscopia virtual o la inmunogammagrafía con anticuerpos dirigidos contra el CEA, en el seguimiento de estos pacientes. De manera similar, la determinación fecal de mutaciones en genes implicados en la carcinogénesis cólica o la detección de células neoplásicas circulantes en sangre periférica están en fase de investigación<sup>25</sup>.

La tabla 3 resume las recomendaciones clínicas descritas por las principales sociedades científicas.

## Confirmación de la recidiva

En relación con la metodología empleada para la confirmación diagnóstica de la recidiva tampoco hay una opinión unánime. Este aspecto adquiere una especial relevancia ante la elevación de las concentraciones séricas de CEA. En esta situación es necesario realizar exploraciones encaminadas, por una parte, a corroborar el diagnóstico y, por otra, a efectuar la estadificación de la lesión eventual. De nuevo, hasta la actualidad, ninguna exploración de manera aislada ha demostrado poseer una precisión diagnóstica absoluta. Así, la ultrasonografía y la TC abdominal poseen una elevada rentabilidad para el diagnóstico de metástasis hepáticas, mientras que la colonoscopia permite la detección de la mayoría de recidivas intraluminales<sup>26</sup>. La confirmación citohistológica podrá efectuarse en estos casos mediante punción aspirativa con aguja fina o biopsia endoscópica, respectivamente.

La confirmación de una recidiva pélvica en tumores de recto suele ser difícil, puesto que la imagen radiológica puede confundirse con cambios posquirúrgicos. En estos casos, la punción aspirativa guiada por ultrasonografía endoscópica puede contribuir a resolver el problema. De manera similar, en ocasiones la elevación de las concentraciones de CEA no se acompaña de imágenes sugestivas de recidiva. En esta situación, la PET puede contribuir a la identificación de la recidiva<sup>23,24</sup> y se puede discutir la utilidad de realizar un *second look* quirúrgico<sup>19,27</sup>.

## Bibliografía



● Importante ● Muy importante

- Metaanálisis
- Epidemiología
- Ensayo clínico controlado

1. Safi F, Beyer HG. The value of follow-up after curative surgery of colorectal carcinoma. *Cancer Detect Prev*. 1993;17:417-24.
2. Castells A, Bessa X, Daniels M, Ascaso C, Lacy AM, García-Valdecasas JC, et al. Value of postoperative surveillance after radical surgery for colorectal cancer: results of a cohort study. *Dis Colon Rectum*. 1998;41:714-23.
3. Castells A. Prevención del cáncer colorrectal. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:69-75.
4. Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum*. 1998;41:1127-33.

5. 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.
6. 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.
7. Schoemaker D, Black R, Giles L, Touli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology*. 1998;114:7-14.
8. 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.
9. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, Bonfante P, Baldi E, Ravera G, 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.
10. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, van Houwelingen HC, Habbema JD, van de Velde CJ. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg*. 1994;219:174-82.
11. Cochrane JP, Williams JT, Faber RG, Slack WW. Value of outpatient follow-up after curative surgery for carcinoma of the large bowel. *Br Med J*. 1980;280:593-5.
12. ●● Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. *Gastroenterology*. 2003;124:544-60.
13. Graham RA, Wang S, Catalano PJ, Haller DG. Postsurgical surveillance of colon cancer: preliminary cost analysis of physician examination, carcinoembryonic antigen testing, chest x-ray, and colonoscopy. *Ann Surg*. 1998;228:59-63.
14. Goldberg RM, Fleming TR, Tangen CM, Moertel CG, Macdonald JS, Haller DG, et al. Surgery for recurrent colon cancer: strategies for identifying resectable recurrence and success rates after resection. Eastern Cooperative Oncology Group, the North Central Cancer Treatment Group, and the Southwest Oncology Group. *Ann Intern Med*. 1998;129:27-35.
15. McCall JL, Black RB, Rich CA, Harvey JR, Baker RA, Watts JM, et al. The value of serum carcinoembryonic antigen in predicting recurrent disease following curative resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1994;37:875-81.
16. ●● Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R, et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer*. 2003;3:26.
17. ● Renchan 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;324:813.
18. ● Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002: CD002200.
19. Sandler RS, Freund DA, Herbst CA, Jr, Sandler DP. Cost effectiveness of postoperative carcinoembryonic antigen monitoring in colorectal cancer. *Cancer*. 1984;53:193-8.
20. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen C. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA*. 1993;270:943-7.
21. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993;328:901-6.
22. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993;329:1977-81.
23. Vitola JV, Delbeke D, Sandler MP, Campbell MG, Powers TA, Wright JK, et al. Positron emission tomography to stage suspected metastatic colorectal carcinoma to the liver. *Am J Surg*. 1996;171:21-6.
24. Lai DT, Fulham M, Stephen MS, Chu KM, Solomon M, Thompson JF, et al. The role of whole-body positron emission tomography with [18F] fluorodeoxyglucose in identifying operable colorectal cancer metastases to the liver. *Arch Surg*. 1996;131:703-7.
25. Bessa X, Elizalde JL, Boix L, Pinol V, Lacy AM, Salo J, et al. Lack of prognostic influence of circulating tumor cells in peripheral blood of patients with colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2001;120:1084-92.
26. Sugarbaker PH, Gianola FJ, Dwyer A, Neuman NR. A simplified plan for follow-up of patients with colon and rectal cancer supported by prospective studies of laboratory and radiologic test results. *Surgery*. 1987;102:79-87.
27. Martin EW, Jr, Minton JP, Carey LC. CEA-directed second-look surgery in the asymptomatic patient after primary resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg*. 1985;202:310-7.