

Guía de Práctica Clínica

Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Colon (MMCC)

con Preferencias Institucionales

La presente guía de práctica clínica es para uso exclusivo en todas las sedes asistenciales de la Red AUNA y su aplicación seguirá el respectivo programa oncológico (OncoPlus, Onco clásico pro y Onco Clásico) contratado por el paciente.

Copyright

Se autoriza la reproducción total o parcial, la transmisión en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro o cualquier otro; en publicaciones científicas y médicas siempre que se citen expresamente los autores y a ONCOSALUD como institución con su logotipo adecuadamente.

Código	Revisión	Fecha de Aprobación
GA.DC.G.05	00	01.10.2018

COMITÉ DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA ONCOSALUD - AUNA		
NOMBRE COMPLETO	DISCIPLINA / ESPECIALIDAD	FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ
Dr. Frank Young T.	Cirugía Oncológica	Director Médico
Dra. Paola Montenegro B.	Oncología Médica	Subdirector Médico
Dr. Alfredo Aguilar C.	Oncología Médica	Director Científico y Académico Presidente del Comité de GPC
Dr. Luis Mas L.	Oncología Médica	Miembro del Comité
Dr. Víctor Rojas G.	Cirugía Oncológica	Miembro del Comité
Dr. Néstor Juárez H.	Cirugía Oncológica	Miembro del Comité
Dr. Bernardo Vizcarra LDG.	Radioncología	Miembro del Comité

GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DEL CÁNCER DE COLON (MMCC)		
NOMBRE COMPLETO	DISCIPLINA / ESPECIALIDAD	FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ
Dr. Paola Montenegro B.	Oncología Médica	Colaborador experto
Dr. Jorge León Ch.	Oncología Médica	Colaborador experto
Dr. Fernando Salas S.	Oncología Médica	Colaborador experto
Dr. Víctor Castro O.	Oncología Médica	Colaborador experto
Dr. Cristian Pacheco R.	Oncología Médica	Colaborador experto
Dr. José Sullón O.	Cirugía Oncológica	Colaborador experto
Dr. Néstor Sánchez B.	Cirugía Oncológica	Colaborador experto
Dr. Jorge Chuquillanqui Ll.	Cirugía Oncológica	Colaborador experto
Dr. Enrique Loo T.	Cirugía Oncológica	Colaborador experto
Dr. Bernardo Vizcarra LDG.	Radioncología	Colaborador experto
Dr. Christian Rau V.	Radioncología	Colaborador experto
Dra. Pamela Mora A.	Genética	Colaborador experto
Dra. Cilia Farias M.	Radiología	Colaborador experto
Dr. Manuel Villarán L.	Epidemiología	Colaborador experto

Claudio Flores F.	Estadístico	Consultor estadístico
Dra. Karina Aliaga LI.	Oncología Médica y Consultoría metodológica	Coordinadora Equipo GPC. Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia. Redacción de la guía.
Dra. Mariana Serrano C.	Oncología Médica y Consultoría metodológica.	Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia. Redacción de la guía.
Dra. Cindy Alcarraz M.	Oncología Médica y Consultoría metodológica	Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia. Redacción de la guía.

REVISORES EXTERNOS DE LA GUIA PRACTICA CLINICA MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DEL CÁNCER DE COLON (MMCC)		
NOMBRE COMPLETO	ESPECIALIDAD	FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ
Dr. Jorge Gallardo E.	Oncólogo Médico e Investigador Fundación Chilena para el Desarrollo de la Oncología. Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez, Rancagua, Providencia Santiago, Chile.	Revisor experto
Dr. Guillermo Méndez	Oncólogo Médico e Investigador Hospital Universitario de Argentina Hospital de Gastroenterología "Carlos B. Udaondo" y Fundación Favaloro	Revisor experto

Conflictos de interés

Para asegurar la más alta integridad y confianza pública en las actividades de los colaboradores expertos y el equipo elaborador de la guía; cada uno declaró sus conflictos de interés según el Formulario para Declaración de Conflictos de Interés del Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud (1), el cual contempla declarar cualquier potencial conflicto de interés personal y/o de un familiar inmediato en el área financiera, profesional u otros que pudieran afectar la objetividad e independencia de los resultados.

El Comité de Guías de Práctica Clínica, revisó los formularios de cada uno de los participantes donde ningún colaborador experto declaró un potencial conflicto de interés.

Entidad financiadora

Este documento técnico ha sido financiado por el grupo AUNA. Los puntos de vista o intereses de la entidad financiadora no han influenciado en el contenido de la guía ni en las recomendaciones finales.

Proceso de elaboración de la guía

El proceso de elaboración de la guía de práctica clínica fue desarrollado en consenso con el Comité de Guías de Prácticas Clínicas y el Equipo GPC, el cual se encuentra en el documento de gestión: Plan para la elaboración de Guías de Prácticas Clínicas adaptadas AUNA publicada en el Portal AUNA como Documentos AUNA.

Se inició con la estrategia de búsqueda sistemática de Guías de Práctica Clínica relacionadas al tópico de estudio, evaluando su calidad a través del instrumento AGREE II, realizando reuniones multidisciplinarias con los expertos aplicando la herramienta ADAPTE a las recomendaciones y valorando el GRADE para brindar la fuerza y dirección de la recomendación. Dando como resultado una versión preliminar de la guía; que fue evaluada por un revisor externo internacional conocedor del tema, quien brindó aportes de mejora con el fin de iniciar la etapa de implementación y/o aplicación de la GPC hasta la publicación final de la misma. El proceso se detalla a continuación y se muestra de forma esquematizada (Algoritmo N°1).

- Estrategia de búsqueda sistemática de GPC:

1. Se inició la búsqueda bibliográfica en la base de datos biomédicos de Pubmed - Medline, Embase, HTA Database, LILACS, SCIELO con los términos MESH:

"Colonic Neoplasms"[Majr] AND ("Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline"[Publication Type]) AND ("loattrfull text"[sb] AND "2007/09/04"[PDat] : "2017/08/31"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])

2. Se realizó la búsqueda en organismos elaboradores y recopiladores de guías con los términos de búsqueda: clinical practice guidelines and colorectal cancer.

Organismos elaboradores (OE)	Organismos recopiladores (OR)
- National Institute for Clinical Excellence (NICE), https://www.nice.org.uk/ - National Comprehensive Cancer Network	Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, http://portal.guiasalud.es/web/quest/home:jessionid

(NCCN), www.nccn.org - Scottish Intercollegiate Guidelines Network http://www.sign.ac.uk/assets/sign126.pdf - Cancer Care Ontario. Program in evidence based care https://www.cancercare.on.ca/ - ESMO Clinical Practice Guideline http://www.esmo.org/Guidelines	=48dc89012f8d952bb2f319c8746a
--	---

En base a la búsqueda sistemática realizada en la base de datos Pubmed así como en los organismos elaboradores y/o recopiladores de guías, se encontraron 10 guías y/o consensos sobre cáncer de colon.

Se consideraron como guías preseleccionadas aquellas que fueron publicadas durante los últimos 5 años, estuvieran publicadas en idioma inglés o español, sean guías de novo basadas en revisión sistemática e incluyeran una descripción de la metodología con una clara conexión entre evidencia y recomendación. Como resultante, se pre seleccionaron 5 guías sobre cáncer de colon que abarcan los tópicos de cirugía, radioterapia y manejo sistémico (Anexo N°1).

- Evaluación de la calidad metodológica de las GPC: AGREE II

La calidad metodológica de las GPC fue evaluada utilizando el instrumento AGREE II (The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) (2), este proceso de evaluación fue realizado por dos miembros del Equipo GPC. Se consideró a una GPC adecuada para iniciar el proceso de adaptación, cuando obtenía una calificación global $\geq 60\%$ y un puntaje $\geq 60\%$ en al menos uno de los siguientes dominios del AGREE II: alcance y objetivos, rigor metodológico o aplicabilidad.

Finalmente, 3 GPC de cáncer de colon alcanzaron una calificación satisfactoria (Tabla N° 1), de las cuales se tomaron recomendaciones de manejo y manteniendo el nivel de evidencia utilizado en cada guía.

Tabla N° 1: Calificación AGREE II de las GPC

Guías de Práctica Clínica seleccionadas (GPCs)	Calificación del AGREE
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network about Colon Cancer (SIGN). (Agosto, 2016)	97%
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Colorectal Cancer. (Noviembre, 2016)	96%
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Colon Cancer. Version 3.2017 (Marzo, 2017)	63%

- Criterios de inclusión y exclusión de la evidencia

El Equipo GPC consideró como criterios de inclusión para la selección de la evidencia los ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos controlados bien diseñados no aleatorizados, estudios de cohortes o de casos y controles bien diseñados, series prospectivas comparativas de gran muestra, revisiones sistemáticas y trabajos comunicados en congresos con impacto en la práctica clínica como la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO).

Los criterios de exclusión fueron múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin intervención, opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas y estudios escritos en idiomas distintos del español e inglés.

- **Jerarquización de la evidencia**

El Equipo GPC consideró la jerarquización de la evidencia, descritos en cada una de las guías de práctica clínica seleccionadas, según el nivel de evidencia y grado de recomendación planteada en cada GPC a adaptar, los cuales se describen a continuación:

1. La metodología del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) se basa en formular preguntas, revisiones sistemáticas de metaanálisis y estudios randomizados así como evaluar la calidad de la evidencia desde el año 2009 utilizando el sistema GRADE. Además, para formular recomendaciones utiliza la fuerza y dirección del sistema GRADE, dejando de lado la graduación ABCD desde el año 2013. La guía de Cáncer Colorrectal ha sido publicada en el año 2011 y revisada en Agosto, 2016 manteniendo el formato ABCD. Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Grado A,SIGN)**, según corresponda. (Tabla N°2).

Tabla N° 2: Sistema de clasificación de evidencia SIGN.

Nivel de Evidencia	Interpretación
1 ++	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1 +	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1 -	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con un alto riesgo de sesgos.
2 ++	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o casos control o de estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o casos control o de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo, y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal
2 +	Estudios de cohortes o casos control, estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo, y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2 -	Estudios de cohortes o casos control o de pruebas diagnósticas con alto riesgo de sesgo
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos

Grado de recomendación	Interpretación
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o estudio randomizado controlado con nivel de evidencia 1 ++ y directamente aplicable a la población objetivo o evidencia con estudios de nivel 1+, directamente aplicable a la población objetivo y demostrando resultados consistentes de sobrevida.
B	Evidencia con estudios de nivel 2++, directamente aplicable a la población objetivo y demostrando resultados consistentes de sobrevida o evidencia extrapolada desde estudio con nivel 1++ ó 1 +.
C	Evidencia con estudios de nivel 2+, directamente aplicable a la población objetivo y demostrando resultados consistentes de sobrevida o evidencia extrapolada desde estudios con nivel 2 ++.
D	Evidencia con estudios de nivel 3 ó 4, o evidencia extrapolada desde estudios con nivel 2 ++.
Punto de buena práctica	Recomendación basada en la experiencia clínica del grupo desarrollador de la guía.
Nota: El grado de recomendación se relaciona con la fuerza de la evidencia, sin embargo no refleja la importancia clínica de la recomendación.	

- La National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), desde el año 2009 utiliza la pauta GRADE (Grading of recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) para evaluar la calidad de la evidencia del tratamiento y procedimientos terapéuticos. Solo difiere de GRADE en dos puntos: integra una revisión de la calidad de los estudios de coste efectividad y no utiliza etiquetas como “resumen global” para la calidad de la evidencia o la fuerza de una recomendación, sino que utiliza la redacción de recomendaciones a fin de reflejar la fuerza de la recomendación (Tabla N° 3).

Finalmente cabe señalar, que NICE presenta la información a través de un resumen de la calidad de la evidencia, el que es elaborado tras la aplicación de la evaluación sistemática de la información, utilizando para ello las herramientas ya mencionadas y la ulterior redacción de recomendaciones (3). Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(1++, NICE)**, según corresponda.

Tabla N° 3: Sistema de clasificación de evidencia según NICE.

Nivel de Evidencia	Interpretación
1 ++	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1 +	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1 -	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con un alto riesgo de sesgos.
2 ++	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o casos control o de estudios

	de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o casos control o de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo, y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2 +	Estudios de cohortes o casos control, estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo, y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2 -	Estudios de cohortes o casos control o de pruebas diagnósticas con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

3. La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) utiliza 3 categorías según sea el nivel de evidencia y el consenso de cada uno de sus miembros (Tabla N°4). Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(Categoría 1, NCCN)**, según corresponda.

Tabla N° 4: Sistema de clasificación de recomendaciones NCCN.

Categoría de Recomendación	Interpretación
1	Alto nivel de evidencia y con consenso uniforme que la intervención es adecuada.
2A	Menor nivel de evidencia pero con consenso uniforme que la intervención es adecuada.
2B	Nivel inferior de evidencia sin un consenso uniforme, pero sin grandes desacuerdos.
3	Cualquier nivel de evidencia y con grandes desacuerdos.

- **Evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones: Aplicación del ADAPTE**

La evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones a través del ADAPTE fue realizada por cada uno de los colaboradores expertos según sea el tópico de su competencia, utilizando el ADAPTE modificado (Tabla N° 5), que califica en base a 4 ítems:

Tabla N° 5: Ítems a evaluar en el ADAPTE.

Ítems de Evaluación		Tipo de Calificación		
		SI	Dudoso	No
1.	El beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible.			
2.	La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados.			
3.	La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso.			
4.	Existen limitaciones, leyes, políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario (cobertura) donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendación.			

Se hizo entrega de las recomendaciones a cada uno de los colaboradores expertos según sus áreas de competencia: Recomendaciones para Medicina Oncológica, Cirugía Oncológica y Radioterapia. A la semana cada uno hizo entrega de sus resultados, cuando hubo discrepancias con los resultados al marcar no o dudoso en los ítems del 1 al 3 o sí en el ítem 4; se realizó una discusión al respecto y se acordó mantener la recomendación, modificarla ubicándola en contexto, redactarla de forma clara o acotar excepciones y por último la opción de eliminar la recomendación.

- Recomendaciones observadas luego del ADAPTE

Un total de 12 recomendaciones fueron observadas en alguno de sus 4 ítems, al aplicar la herramienta ADAPTE.

El grupo elaborador por consenso, luego de una revisión de la literatura actualizada decidió modificar, eliminar o mantener las recomendaciones; el sustento se señala en el Anexo N° 2. Fueron eliminadas 2 recomendaciones de intervención por contemplar equipos o instrumentos que al momento no se encuentran disponibles.

- Graduación de las recomendaciones: Sistema GRADE

El sistema GRADE (1) brinda 4 criterios para graduar las recomendaciones basado en la calidad de la evidencia, balance entre beneficios y riesgos, valores y preferencias así como costes y uso de recursos (Tabla N° 6).

La recomendación es fuerte cuando las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables, entonces se recomienda hacerlo. La recomendación es débil cuando las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables, entonces se sugiere hacerlo o es una opción más a considerar. Además, se debe agregar la dirección de la recomendación, sea a favor o en contra de la intervención.

Por otro lado, un punto de buena práctica se considera cuando está basado en la experiencia clínica de los expertos debido a la falta de evidencia.

Tabla N°6: Fuerza y dirección de las recomendaciones según GRADE.

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. Se recomienda hacerlo.
Débil a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. Se sugiere hacerlo.
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. Se recomienda no hacerlo.
Débil en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. Se sugiere no hacerlo
Punto de buena práctica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del GEG.

Creemos fehacientemente que el carácter metodológico para la adaptación de estas 3 guías nos permitirá abordar de manera óptima el Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Colon (MMCC) en nuestra institución.

Por otro lado, el valor agregado de la presente guía radica en la implementación de los lineamientos del Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud (1), mediante la aplicación de la herramienta ADAPTE a cada una de las recomendaciones y la formulación final de las mismas basado en la metodología GRADE.

- **Herramientas para la implementación y/o aplicación de la GPC**

El proceso de implementación consta de dos etapas:

1. La exposición pública a los grupos de interés, definido como el personal asociado a los servicios de salud y/o pacientes con interés en el tema; consiste en la exposición de la versión preliminar de la GPC de Cáncer de Colon a través de un mailing donde tendrán acceso a la guía y podrán realizar un feedback opinando acerca de su utilidad y claridad a través de una encuesta simple (Anexo N° 3). Esto permitirá que los grupos de interés se involucren en la mejora continua de la GPC y de esta forma asegurar su implementación.
2. La publicación final, se realizó luego de considerar la opinión de los grupos de interés así como los aportes y/o alcances de los revisores externos. Las herramientas utilizadas para la difusión son la publicación de las guías en el portal AUNA, capacitaciones mensuales a los grupos de interés sobre el manejo multidisciplinario basado en guías de práctica clínica con su respectiva acreditación, y difusión a través de banners y spot publicitarios.

La aplicación de las GPC será evaluada a través de indicadores. Luego de una reunión conjunta con el área de auditoría médica de Oncosalud y el Grupo Elaborador de Guías, se consideraron 2 indicadores básicos para medir la adherencia de las recomendaciones vertidas en la GPC (Anexo N° 4).

GA.DC.G.05

- Factores facilitadores y barreras organizativas potenciales

Oncosalud con el respaldo del Grupo AUNA, es líder en la atención integral oncológica del Perú y con el fin de continuar logrando los más altos estándares de calidad en salud, facilita el desarrollo y la aplicación de las Guías de Práctica Clínica en cada una de sus sedes.

Dentro de los factores facilitadores para la aplicación de las recomendaciones se consideran el haber sido elaboradas por expertos reconocidos a nivel nacional e internacional, contar con revisión por pares, describir un proceso de actualización continua y ser una herramienta de evaluación de auditoría médica así como de aprobación de medicamentos de alta complejidad.

Una barrera organizativa potencial para generalizar su aplicación es el plan de cobertura diferenciado que opta cada paciente al solicitar su afiliación. Sin embargo, la elaboración de la misma servirá como estrategia para empoderar al paciente sobre las mejores opciones de manejo disponibles y así poder tomar una decisión informada al momento de optar por un tipo de cobertura.

- Criterios de monitorización y auditoría

La auditoría a los profesionales de la salud vinculados con la atención de pacientes con cáncer de colon, se realizará con una periodicidad anual a cargo del área de Auditoría Médica de Oncosalud - AUNA.

- Proceso de actualización

Para mantener la vigencia y la calidad de las recomendaciones, se estableció un comité de actualización permanente conformado por un miembro del equipo GPC y un colaborador experto líder en cada área (Anexo N° 5); responsables de la actualización de la evidencia.

El Comité de GPC acordó en reunión que la actualización de la GPC será en un periodo de 6 a 12 meses y en un intervalo menor si durante la monitorización se identifica una nueva evidencia que cambie el estándar en la práctica clínica.

El proceso inicia con la monitorización de nueva evidencia a cargo de los grupos de interés (médicos staffs, participantes del tumor board, médicos en formación académica, entre otros), colaboradores expertos y el equipo GPC; el cual consiste en identificar información que sugiera la necesidad de actualizar la GPC antes del plazo máximo estimado. Además el equipo GPC realizará una búsqueda sistemática focalizada y revisará el Anexo N° 2: Lista de recomendaciones observadas luego de aplicar el ADAPTE (1), para reconocer aquellas recomendaciones que puedan ser consideradas al tiempo actual.

Como resultado tendremos un número de recomendaciones nuevas a considerar o recomendaciones ya consideradas que han cambiado su evidencia, desenlace de interés, disponibilidad y valores del medio que las hacen susceptibles de actualización. Estas recomendaciones serán discutidas en el Comité de Actualización de Guías quien evaluará si la recomendación cumple los criterios de validez para realizar una actualización basado en cuatro puntos(4):

1. Las intervenciones (ya sean diagnósticas o de tratamiento) han sido sustituidas o reemplazadas por otras intervenciones?
2. ¿Ha cambiado la nueva evidencia la relación riesgo/beneficio?

3. Si los resultados no considerados en el momento de la guía original se vuelven importantes o los resultados considerados importantes ahora pierden importancia.
4. Hay evidencia de que el rendimiento actual es óptimo y la directriz ya no es necesaria.

Las recomendaciones serán aceptadas siempre y cuando la droga se encuentre en el Petitorio Institucional, tenga registro sanitario por DIGEMID, esté recomendada por una guía de novo internacional así como contar con la aprobación de organismos internacionales como FDA y/o EMA; caso contrario será rechazada. Además como parte del proceso de mejora continua, el listado de las recomendaciones rechazadas se enviarán al Comité de Innovación Tecnológica y al Comité de Calidad para continuar con el proceso regulatorio de la droga de forma paralela.

Finalmente las recomendaciones aceptadas serán expuestas a los colaboradores expertos con el fin de aplicar el ADAPTE y GRADE para graduar la fuerza de la recomendación y sea considerado dentro de las recomendaciones claves de la guía.

- Puntos de vista y preferencias de la población diana

A través de una encuesta, los pacientes nos brindaron su punto de vista para la realización de una GPC; este instrumento evalúa la perspectiva del paciente respecto al contenido con el que debe contar una guía para el manejo de la neoplasia maligna que padece. Las preguntas evaluadas fueron las siguientes:

Tabla N° 7: Encuesta a pacientes para el uso de GPC en la atención médica.

<ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Está de acuerdo con el uso de GPC para mejorar su atención? <ol style="list-style-type: none"> a. Si b. No c. No sé 2. ¿Cuáles de las siguientes alternativas es la más importante para mejorar su atención? <ol style="list-style-type: none"> a. Sustento científico para el tratamiento. b. Que tenga las mejores opciones de tratamiento c. Los efectos adversos de los tratamientos d. Que participen todos los especialistas involucrados en el manejo. 3. ¿Qué otros temas cree Ud. que debemos considerar en la GPC?

Los resultados de la encuesta son descritos en el Anexo N° 6.

- Revisión externa

Con el propósito de mejorar la calidad, evaluar la aplicabilidad y viabilidad de las recomendaciones, la GPC fue evaluada por 2 revisores externos con conocimiento amplio en el tema. El instrumento para la revisión externa del experto se basa en un formulario abierto de preguntas (Anexo N°7).

Los revisores externos con gran experiencia en el manejo del Cáncer de Colon consideraron en términos globales que la presente Guía de Práctica Clínica Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Colon es una herramienta válida que enlaza las recomendaciones con la evidencia científica disponible, consideradas por las diferentes entidades desarrolladoras de GPCs como el National Cancer Comprehensive Cancer Network (NCCN) y La National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) entre otros.

Recomendaciones Claves
Guía de Práctica Clínica: Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Colon

N°	Recomendaciones Clave	Fuerza y Dirección de la Recomendación
A. Tratamiento del pólipo colónico asociado a cáncer invasivo (PCi)		
1.	En pacientes con pólipo colónico asociado a cáncer invasivo se sugiere marcar durante la colonoscopia el sitio del pólipo 48 horas antes del acto quirúrgico, como parte del abordaje del cáncer de colon. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
2.	En pacientes con pólipo pediculado asociado a cáncer invasivo completamente resecado endoscópicamente con características histológicas favorables y márgenes libres, se recomienda observación. (Categoría 2A, NCCN) (Nivel 4/Grado C, SIGN)	Fuerte a favor
3.	En pacientes con pólipo sésil asociado a cáncer invasivo completamente resecado endoscópicamente, con características histológicas favorables y márgenes libres, se recomienda observación. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
4.	En pacientes con pólipo sésil asociado a cáncer invasivo completamente resecado endoscópicamente y con características histológicas favorables y márgenes libres, se sugiere optar por manejo quirúrgico (colectomía con resección en bloque). (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
5.	En pacientes con pólipo pediculado o sésil asociado a cáncer invasivo con espécimen fragmentado, márgenes difíciles de evaluar o características histológicas desfavorables, se recomienda manejo quirúrgico (colectomía con resección en bloque). (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
B. Tratamiento del cáncer de colon resecable sin obstrucción		
6.	En pacientes con cáncer de colon resecable sin obstrucción, se recomienda colectomía con resección en bloque. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
C. Tratamiento del cáncer de colon resecable con obstrucción		
7.	En pacientes con cáncer de colon resecable con obstrucción, se recomienda colectomía con resección en bloque. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
8.	En pacientes con cáncer de colon resecable con obstrucción, se recomienda resección con anastomosis intestinal primaria. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
9.	En pacientes con cáncer de colon resecable con obstrucción, se recomienda derivación intestinal y posterior colectomía con resección en bloque. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
D. Tratamiento del cáncer de colon cT4b		

10.	En pacientes con cáncer de colon cT4b irresecable, se sugiere neoadyuvancia con FOLFOX o CAPOX seguido de colectomía con resección en bloque como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
11.	En pacientes con cáncer de colon cT4b resecable, se recomienda colectomía con resección en bloque. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
E. Tratamiento adyuvante del cáncer de colon		
i. Estadio clínico pTis-T1-2, N0, M0		
12.	En pacientes con cáncer de colon pTis,N0,M0, se recomienda observación. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
13.	En pacientes con cáncer de colon pT1-2,N0,M0, se recomienda observación. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
ii. Estadio clínico pT3-4, N0, M0		
14.	En pacientes con cáncer de colon pT3,N0,M0 con deficiencia de los genes reparadores del DNA o con alta inestabilidad microsatelital y sin otros factores de riesgo, se recomienda observación como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
15.	En pacientes con cáncer de colon pT3,N0,M0 con estabilidad microsatelital o inestabilidad microsatelital baja y sin otros factores de riesgo, se recomienda observación como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
16.	En pacientes con cáncer de colon pT3,N0,M0 con estabilidad microsatelital o inestabilidad microsatelital baja y sin otros factores de riesgo, se recomienda Capecitabina o 5-FU/Leucovorina como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
17.	En pacientes con cáncer de colon pT3,N0,M0 con factores de riesgo o pT4,N0,M0, se recomienda Capecitabina o 5-FU/Leucovorina como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
18.	En pacientes con cáncer de colon pT3,N0,M0 con factores de riesgo o pT4,N0,M0, se recomienda FOLFOX o CAPOX como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
19.	En pacientes con cáncer de colon pT3,N0,M0 con factores de riesgo o pT4,N0,M0, se recomienda FLOX como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
20.	En pacientes con cáncer de colon pT3,N0,M0 con factores de riesgo o pT4,N0,M0, se sugiere observación como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
iii. Estadio clínico cualquier pT,N1-2,M0		
21.	En pacientes con cáncer de colon cualquier pT,N1-2,M0 se recomienda FOLFOX o CAPOX como una opción de manejo. (Categoría 1, NCCN)	Fuerte a favor

22.	En pacientes con cáncer de colon cualquier pT,N1-2,M0 se recomienda FLOX como una opción de manejo. (Categoría 1, NCCN)	Fuerte a favor
23.	En pacientes con cáncer de colon cualquier pT,N1-2,M0 se recomienda Capecitabina o 5-FU/Leucovorina como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, NICE)	Fuerte a favor
F. Tratamiento del cáncer de colon irresecable no metastásico		
24.	En pacientes con cáncer de colon irresecable no metastásico, se recomienda tratamiento sistémico sin radioterapia como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 1++, SIGN)	Fuerte a favor
25.	En pacientes con cáncer de colon irresecable no metastásico, se recomienda quimioradioterapia con 5-FU en Infusión, 5-FU/Leucovorina en bolo o Capecitabina como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
26.	En pacientes con cáncer de colon irresecable no metastásico posterior a terapia sistémica con o sin radioterapia, se recomienda cirugía como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
27.	En pacientes con cáncer de colon irresecable no metastásico posterior a terapia sistémica con o sin radioterapia, se sugiere cirugía con radioterapia intraoperatoria como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
G. Tratamiento del cáncer de colon metastásico		
i. Tratamiento del cáncer de colon metastásico sincrónico pulmonar y/o hepático resecable		
28.	En pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónicas pulmonar y/o hepática resecables, se recomienda la administración de un régimen de terapia sistémica perioperatoria con un tiempo total de 6 meses. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
29.	En pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónicas pulmonar y/o hepática resecables, se recomienda colectomía sincrónica o por etapas con resección hepática y/o pulmonar. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
30.	En pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónicas pulmonar y/o hepática resecables, se recomienda terapia neoadyuvante con FOLFOX o CAPOX como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
31.	En pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónicas pulmonar y/o hepática resecables, se recomienda terapia neoadyuvante con FOLFIRI como una opción de tratamiento. (Categoría 2B, NCCN)	Fuerte a favor
32.	En pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónicas pulmonar y/o hepática resecables, se recomienda colectomía seguido de quimioterapia durante 2 a 3 meses con FOLFOX o CAPOX seguido de resección hepática y/o pulmonar como una opción de tratamiento. (Categoría 2B, NCCN)	Fuerte a favor

ii. Tratamiento del cáncer de colon metastásico sincrónico pulmonar y/o hepático irresecable (potencialmente convertible o no convertible)		
33.	En pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, se recomienda FOLFOX con Bevacizumab en tumores RAS/BRAF mutados o no, como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, NICE)	Fuerte a favor (Preferido)
34.	En pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, se recomienda FOLFOX con Cetuximab o Panitumumab en tumores de lado izquierdo RAS/BRAF no mutados, como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, NICE)	Fuerte a favor (Preferido)
35.	En pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, se recomienda CAPOX con Bevacizumab en tumores RAS/BRAF mutados o no, como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, NICE)	Fuerte a favor
36.	En pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, se recomienda Capecitabina con Bevacizumab en tumores RAS/BRAF mutados o no y no candidatos a quimioterapia intensa, como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
37.	En pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, se recomienda FOLFOX o CAPOX como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, NICE)	Fuerte a favor
38.	En pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, se recomienda FOLFIRI con Cetuximab o Panitumumab en tumores de lado izquierdo RAS/BRAF no mutados, como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor (Preferido)
39.	En pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, se recomienda FOLFIRI con Bevacizumab en tumores RAS/BRAF mutados o no, como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor (Preferido)
40.	En pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, se recomienda FOLFIRI como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
41.	En pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, se sugiere FOLFOXIRI con o sin Bevacizumab como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
iii. Tratamiento del cáncer de colon metastásico metacrónico resecable		
42.	En pacientes con cáncer de colon con metástasis metacrónicas resecables, se recomienda resección solo en oligometastasis hepática y/o pulmonar. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
43.	En pacientes con cáncer de colon con metástasis metacrónicas resecable, se recomienda terapia neoadyuvante con FOLFOX o	Fuerte a favor

	CAPOX y posterior resección como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	
44.	En pacientes con cáncer de colon con metástasis metacrónicas resecables, se sugiere terapia neoadyuvante con FLOX y posterior resección como una opción de manejo. (Categoría 2B, NCCN)	Débil a favor
45.	En pacientes con cáncer de colon con metástasis metacrónicas resecables, se sugiere terapia neoadyuvante con Capecitabina o 5-FU/Leucovorina y posterior resección como una opción de manejo. (Categoría 2B, NCCN)	Débil a favor
46.	En pacientes con cáncer de colon con metástasis metacrónicas resecables que fueron expuestos a neoadyuvancia y lograron cirugía R0, se sugiere observación. (Categoría 2A, NCCN)	Débil a favor
iv. Tratamiento del cáncer de colon metastásico metacrónico irresecable		
- Adyuvancia previa ≤ 12 meses con FOLFOX o CAPOX		
47.	En pacientes con cáncer de colon con metástasis metacrónicas irresecables y terapia adyuvante previa con Oxaliplatino dentro de los 12 meses, se recomienda FOLFIRI o Irinotecan con o sin Bevacizumab como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
48.	En pacientes con cáncer de colon con metástasis metacrónicas irresecables y terapia adyuvante previa con Oxaliplatino dentro de los 12 meses, se recomienda FOLFIRI o Irinotecan con Cetuximab o Panitumumab en tumores RAS/BRAF no mutados como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 1++, SIGN)	Fuerte a favor
-Adyuvancia previa > 12 meses con FOLFOX, CAPOX, 5 FU/Leucovorina, Capecitabina o sin quimioterapia previa.		
49.	En pacientes con cáncer de colon con metástasis metacrónicas irresecables y terapia adyuvante previa con Oxaliplatino con un intervalo mayor de 12 meses, se recomienda manejo sistémico con Oxaliplatino. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
H. Secuencia propuesta del tratamiento sistémico en el manejo del cáncer de colon metastásico		
i. Tratamiento previo con terapia basada en Oxaliplatino		
50.	En pacientes con cáncer de colon metastásico con exposición previa a Oxaliplatino, se recomienda FOLFIRI o Irinotecan con o sin Bevacizumab como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN) (Recomendación A, SIGN)	Fuerte a favor
51.	En pacientes con cáncer de colon metastásico con exposición previa a terapia basada en Oxaliplatino con Bevacizumab, se recomienda FOLFIRI con Ramucirumab como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN).	Fuerte a favor
52.	En pacientes con cáncer de colon metastásico con exposición previa a Oxaliplatino, se recomienda FOLFIRI o Irinotecan con o sin Cetuximab o Panitumumab en tumores RAS/BRAF no mutados como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN).	Fuerte a favor

ii. Tratamiento previo con Irinotecan con o sin Oxaliplatino o FOLFOXIRI		
53.	En pacientes con cáncer de colon metastásico con exposición previa a Irinotecan con o sin Cetuximab o Panitumumab sin Oxaliplatino, se recomienda FOLFOX o CAPOX con o sin Bevacizumab como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
54.	En pacientes con cáncer de colon metastásico con exposición previa a Irinotecan sin Oxaliplatino, se recomienda rechallenge con Irinotecan asociado a Cetuximab o Panitumumab en tumores RAS/BRAF no mutados como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN).	Fuerte a favor
55.	En pacientes con cáncer de colon metastásico con exposición previa a Irinotecan sin Oxaliplatino, se sugiere monoterapia con Cetuximab o Panitumumab en tumores RAS/BRAF no mutados en pacientes que no toleren Irinotecan, como una opción de manejo. (Categoría 3, NCCN).	Débil a favor
56.	En pacientes con cáncer de colon metastásico con exposición previa a Irinotecan, FOLFOX o CAPOX con o sin Bevacizumab, se recomienda Irinotecan con Cetuximab o Panitumumab en tumores RAS/BRAF no mutados como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor
57.	En pacientes con cáncer de colon metastásico con exposición previa a FOLFOXIRI, se recomienda Irinotecan con Cetuximab o Panitumumab en tumores RAS/BRAF no mutados como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN).	Fuerte a favor
58.	En pacientes con cáncer de colon metastásico con exposición previa a dos líneas de tratamiento se recomienda Regorafenib como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor (Preferido)
iii. Tratamiento de pacientes con tumores con deficiencia de los genes reparadores del DNA o con alta inestabilidad microsatelital		
59.	En pacientes con cáncer de colon metastásico con exposición previa a quimioterapia basada en Irinotecan con o sin Oxaliplatino asociado o no a terapia biológica, se recomienda Nivolumab o Pembrolizumab en tumores con deficiencia de los genes reparadores del DNA o con alta inestabilidad microsatelital como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	Fuerte a favor

ABREVIATURAS

SIGLAS	SIGNIFICADO
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AJCC (siglas en inglés)	American Joint Committee on Cancer
CCLA	Cáncer de colon localmente avanzado
CCR	Cáncer colorrectal
CCRm	Cáncer colorrectal metastásico
CEA (siglas en inglés)	Antígeno Carcinoembrionario
DT	Depósitos tumorales
EC	Estadio clínico
ECA	Ensayos controlados aleatorios
EE	Enfermedad estable
ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica
EV	Endovenoso
FDA (siglas en inglés)	Administración de Alimentos y Medicamentos
GEG	Grupo elaborador de la guía
GPCs	Guías de práctica clínica
HAI (siglas en inglés)	Infusión hepática arterial
HIPEC (siglas en inglés)	Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica perioperatoria
HR (siglas en inglés)	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
ILE	Intervalo libre de enfermedad
LV	Leucovorina
MABEL (siglas en inglés)	Multinacional Anticuerpo Monoclonal Erbitux
MMR (siglas en inglés)	Mismatch repair
MMS (siglas en inglés)	Estabilidad microsatelital
MSI- H (siglas en inglés)	Alta inestabilidad de microsatélites
MSI- L (siglas en inglés)	Baja inestabilidad de microsatélites
MWA (siglas en inglés)	Ablación por microondas
NCCN (siglas en inglés)	National Comprehensive Cancer Network

NCDB (siglas en inglés)	National Cancer Data Base
NS	Nódulos satélites
ORRi	Tasa de respuesta objetiva relacionada con el sistema inmunitario.
PCi	Pólipo colónico asociado a cáncer invasivo
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PS	Performance status
PET/TC	Tomografía por Emisión de Positrones
QTNA	Quimioterapia neoadyuvante
QT	Quimioterapia
QTA	Quimioterapia adyuvante
QT/RT	Quimiorradioterapia
RC	Respuesta completa
RIO	Radioterapia intraoperatoria
RFA (siglas en inglés)	Ablación por radiofrecuencia
RMN	Resonancia magnetica nuclear
RP	Respuesta parcial
RPC	Respuesta patológica completa
RT	Radioterapia
RTEC	Radioterapia estereotáxica corporal
RTEE	Radioterapia externa estereotáxica
RTIM	Radioterapia de intensidad modulada
SG	Sobrevida global
SLE	Sobrevida libre de enfermedad
SLP	Sobrevida libre de progresión
SLR	Sobrevida libre de recurrencia
TACE	Terapia embólica arterial dirigida
TAM	Tomografía Axial Multicorte
TC	Tomografía computarizada
TKI (siglas en inglés)	Inhibidor tirosin kinasa
TP	Tiempo a la progresión

TR	Tasa de respuesta
TS	Timidilato sintasa
TRO	Tasa de respuesta objetiva
VS	Versus
WT (siglas en inglés)	Wild type
5-FU	5-Fluorouracilo

INDICE

I.	FINALIDAD	1
II.	OBJETIVOS	1
III.	POBLACION DIANA	1
IV.	USUARIOS DIANA Y ÁMBITO DE APLICACIÓN	1
V.	PROCESO A ESTANDARIZAR	1
	5.1 Nombre y código CIE 10.....	1
VI.	CONSIDERACIONES GENERALES	1
	6.1 Definición	1
	6.2 Etiología	1
	6.3 Fisiopatología: carcinogénesis colorrectal.....	1
	6.4 Aspectos epidemiológicos	4
	6.5 Factores de riesgo	4
	6.5.1 Factores no modificables	4
	6.5.2 Factores modificables	5
	6.5.3 Factores hereditarios.....	6
VII.	CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS	10
	7.1 Cuadro clínico	10
	7.1.1 Signos y síntomas	10
	7.1.2 Interacción cronológica	10
	7.2 Diagnóstico	11
	7.2.1 Criterios diagnósticos.....	11
	7.2.2 Diagnóstico diferencial	11
	7.3 Exámenes auxiliares.....	12
	7.3.1 Procedimientos especiales.....	12
	7.3.2 Patología clínica	13
	7.3.3 Imágenes.....	14
	7.3.4 Anatomía patológica.....	16
	7.3.5 Estudios genéticos y moleculares	17
	7.4 Estadificación del Cáncer de colon según la 8 ^o edición - AJCC	20
	7.5 Clasificación del Cáncer de colon	22
	7.5.1 Clasificación histopatológica del pólipo colónico invasivo (PCi)	22
	7.5.2 Clasificación histológica del cáncer de colon.....	23
	7.5.3 Clasificación molecular del cáncer de colon	24
	7.6 Manejo según nivel de complejidad y capacidad resolutive.....	24
	7.6.1 Manejo multidisciplinario del Cáncer de colon	24
	A. Principios quirúrgicos	24
	B. Principios de radioterapia.	29
	C. Principios de tratamiento sistémico	30
	D. Procedimientos quirúrgicos y/o de Intervencionismo en enfermedad metastásica	33
	E. Cuidados paliativos	36
	7.6.2 Tratamiento del Cáncer de colon	38
	A. Tratamiento del pólipo colónico asociado a cáncer invasivo (PCi)	38
	B. Tratamiento del cáncer de colon resecable sin obstrucción	41
	C. Tratamiento del cáncer de colon resecable con obstrucción	41
	D. Tratamiento del cáncer de colon cT4b	42
	E. Tratamiento adyuvante del cáncer de colon	43
	i. Estadio Clínico pTis-T1-2, N0, M0	43
	ii. Estadio Clínico pT3-4, N0, M0	44
	iii. Estadio Clínico pT, N1-2, M0	47

F.	Tratamiento del cáncer de colon irresecable no metastásico	49
G.	Tratamiento del cáncer de colon no metastásico	51
i.	Tratamiento del cáncer de colon metastásico sincrónico pulmonar y/o hepático resecable	51
ii.	Tratamiento del cáncer de colon metastásico sincrónico pulmonar y/o hepático irresecable	53
iii.	Tratamiento del cáncer de colon metastásico metacrónico resecable	58
iv.	Tratamiento del cáncer de colon metastásico metacrónico irresecable	61
H.	Secuencia propuesta del tratamiento sistémico en el manejo del cáncer de colon metastásico.....	63
i.	Tratamiento previo con terapia basada en Oxaliplatino.....	63
ii.	Tratamiento previo con Irinotecan con o sin Oxaliplatino o FOLFOXIRI	64
iii.	Tratamiento de pacientes con tumores con deficiencia de los genes reparadores del DNA o con alta inestabilidad microsatelital	67
7.6.3	Esquemas de tratamiento sistémico	69
7.6.4	Eventos adversos o colaterales del tratamiento	72
7.6.5	Signos de alarma	94
7.6.6	Criterios de alta y seguimiento.....	94
7.6.7	Pronostico	96
7.7	Complicaciones	97
7.8	Criterios de referencia y contra referencia	97
7.9	Algoritmos	98
	Algoritmo N°1: Proceso de elaboración de la GPC Oncosalud – Auna	98
	Algoritmo N°2: Tratamiento del pólipo colónico asociado a cáncer invasivo	99
	Algoritmo N°3: Tratamiento del cáncer de colon resecable con o sin obstrucción	100
	Algoritmo N°4: Tratamiento del cáncer de colon cT4b.....	101
	Algoritmo N°5: Tratamiento adyuvante del cáncer de colon	102
	Algoritmo N° 6: Tratamiento del cáncer de colon irresecable no metastásico.....	103
	Algoritmo N°7: Tratamiento del cáncer de colon metastásico sincrónico pulmonar y/o hepático resecable.....	104
	Algoritmo N° 8: Tratamiento del cáncer de colon metastásico sincrónico pulmonar y/o hepático irresecable	105
	Algoritmo N°9: Tratamiento del cáncer de colon metastásico metacrónico resecable ..	106
	Algoritmo N°10: Tratamiento del cáncer de colon metastásico metacrónico irresecable	107
	Algoritmo N°11: Secuencia propuesta del tratamiento sistémico en el manejo del cáncer de colon metastásico. Tratamiento previo con terapia basada en Oxaliplatino	108
	Algoritmo N°12: Secuencia propuesta del tratamiento sistémico en el manejo del cáncer de colon metastásico. Tratamiento previo con terapia basada en Irinotecan con o sin Oxaliplatino o FOLFOXIRI.	109
VIII.	ANEXOS	110
	Anexo N°1: Listado GPC preseleccionadas de Cáncer de colon.....	110
	Anexo N°2: Recomendaciones observadas luego de aplicar el ADAPTE	111
	Anexo N°3: Encuesta simple a los grupos de interés	115
	Anexo N°4: Indicadores para evaluar la implementación de la guía o adherencia a las recomendaciones	116
	Anexo N°5: Panel de actualización de la GPC Manejo Multidisciplinario de Cáncer de colon	119
	Anexo N° 6: Resultados de la encuesta a pacientes sobre GPC.....	120
	Anexo N° 7: Formulario para la revisión externa dirigido al experto	121
IX.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	128

I. FINALIDAD

La Guía de Práctica Clínica (GPC): Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Colon (MMCC) tiene como finalidad brindar las recomendaciones, en base a la mejor evidencia científica disponible, para la toma de decisiones en la atención sanitaria de los pacientes con diagnóstico de cáncer de colon.

II. OBJETIVOS

- Realizar tratamiento oportuno y adecuado de los pacientes con cáncer de colon según las recomendaciones de la GPC, como estrategia para mejorar la calidad de la atención.
- Servir de guía de apoyo en las tomas de decisiones en salud dentro del marco del manejo multidisciplinario.
- Reducir la variabilidad en el manejo del cáncer de colon
- Servir de sustento científico para la aprobación de los medicamentos de alto costo.

III. POBLACIÓN DIANA:

La presente GPC tiene como población diana a los pacientes adultos con diagnóstico patológico de cáncer de colon, en estadios temprano, localmente avanzado y metastásico. Como parte de la población diana se ha considerado a los pacientes con cáncer de recto superior y no se abordarán otras histologías diferentes al adenocarcinoma.

IV. USUARIOS DIANA Y ÁMBITO DE APLICACIÓN

Los usuarios a los que se dirige esta guía son profesionales de la salud vinculados con la atención de pacientes con diagnóstico patológico confirmado de cáncer de colon.

El ámbito de aplicación de la GPC será todos los niveles de atención involucrados en el manejo de pacientes con diagnóstico patológico confirmado de cáncer de colon de Oncosalud, AUNA.

V. PROCESO A ESTANDARIZAR

Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Colon (MMCC)

5.1 Nombre y código CIE 10:

Cáncer de colon - Código CIE 10: C18

VI. CONSIDERACIONES GENERALES

6.1 Definición

Es la alteración patológica del epitelio del colon normal debido a la acumulación de cambios genéticos y epigenéticos que transforman las células epiteliales glandulares a adenocarcinomas invasivos (5).

6.2 Etiología

La etiología del cáncer de colon es multifactorial, implica cambios moleculares celulares debido a factores hereditarios, genéticos, ambientales y estilos de vida, así como condiciones inflamatorias del colon. Se brindará más detalle de cada uno en el apartado 6.5.

6.3 Fisiopatología: carcinogénesis colorrectal

El primer modelo de carcinogénesis colorrectal fue propuesto por Fearon y Vogelstein en el año 1990. Este modelo se basa en la acumulación progresiva de mutaciones genéticas tanto en protooncogenes como en genes supresores de tumores que conducen a la transformación de la mucosa normal a adenoma y, luego, hacia carcinoma. Sin embargo; dos descubrimientos moleculares han propuesto un nuevo enfoque de esta temática: 1) el hallazgo de la inestabilidad de microsatélites (Micro Satellite Instability o MSI) y 2) el develamiento del papel de la epigenética (en particular, la hipermetilación) en el silenciamiento de la función génica.

Actualmente se reconocen tres vías moleculares: la vía de la inestabilidad cromosómica (chromosome instability o CIN), la vía de la inestabilidad de microsatélites (MSI), y la del fenotipo metilador de islas CpG (CIMP). Todas ellas no son mutuamente excluyentes, ya que, algunos tumores exhiben características de más de una vía (6,7).

- **Vía de la inestabilidad cromosómica (CIN):** Es la causa más común de la inestabilidad genómica en el CCRm, representa 65-70% de los CCR esporádicos (8) y se caracteriza por la ganancia o pérdida de cromosomas enteros o de regiones cromosómicas que albergan los genes integrales para el proceso de la carcinogénesis colorrectal. CIN resulta de defectos en la segregación cromosómica con aneuploidía posterior, disfunción telomérica o defectos en los mecanismos de respuesta a daño en el ADN. La consecuencia es un desequilibrio en el número de cromosomas (aneuploidía), amplificaciones genómicas cromosómicas y una alta frecuencia de pérdida de heterocigocidad (LOH) (8). Junto con estas anomalías cromosómicas se produce la acumulación de mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores. El modelo molecular de la secuencia de adenoma a carcinoma (vía tradicional) se atribuye a la vía de CIN, que se caracteriza por adquisición gradual de mutaciones o deleciones de los genes APC, K-RAS y p53 (9). Esta vía está implicada en la formación de focos de criptas aberrantes displásicas con mutaciones de K-RAS. Una minoría de estos focos de criptas aberrantes displásicas evolucionan de pólipos adenomatosos simples a avanzados para finalmente producir un cáncer invasivo (10).

APC: Las mutaciones somáticas en el gen APC se observan en 60-80% de CCR, así como en un gran porcentaje de las lesiones precursoras colorrectales (adenomas), lo que indica que la mutación de APC es un evento temprano en el proceso de tumorigénesis (11). APC, pertenece a la vía Wnt canónica. La proteína APC se une a la β -catenina e induce su degradación, actuando de este modo como un regulador negativo de β -catenina. La pérdida de la función del gen APC provoca la acumulación de β -catenina citoplasmática libre que sufre translocación hacia el núcleo, donde activa la transcripción de genes involucrados en la proliferación celular. El gen APC se localiza a nivel del brazo largo del en el cromosoma 5 y se requiere la pérdida de ambos alelos para la pérdida de la función de APC.

K-ras: El protooncogén K-ras está mutado en 30-60% de los CCR y de los adenomas grandes. Se propone que este gen puede desempeñar un papel importante en la transición desde adenoma hacia carcinoma a través de la activación de otras señales subsecuentes (12).

TP53: La proteína p53, producto del gen TP53, es un factor de transcripción con actividad supresora de tumores, facilita la adaptación celular en respuesta a diferentes tipos de estrés incluyendo daños en el ADN por agentes mutágenos, estimulación oncogénica, hipoxia y erosión de los telómeros. La pérdida de un segmento del cromosoma 17p (donde se encuentra TP53) se describe en 75% de los CCR, pero no en los adenomas, lo

que sugiere que éste es un acontecimiento tardío en el proceso de tumorigénesis colorrectal. En el CCR, la pérdida alélica de 17p se asocia comúnmente con las mutaciones en p53 en el segundo alelo (pérdida de heterocigosidad), y esto puede mediar la transición de adenoma a carcinoma (12,13).

DDC (Deleted in Colorectal Carcinoma): La pérdida de la región cromosómica 18q, donde se encuentran múltiples genes supresores tumorales ha sido identificado en hasta 70% de los CCR primarios (14). Los genes en este cromosoma incluyen: DCC, SMAD2 y SMAD4. El producto de DCC es un receptor de la superficie celular para la proteína netrina-1, importante en la adhesión celular y la apoptosis SMAD2 y SMAD4 están implicados de la vía de señalización de TGF- β (15).

- **Vía de la inestabilidad de microsatélites (MSI):** Los microsatélites son secuencias de nucleótidos cortas, repetitivas, que se extienden a lo largo de todo el genoma y son propensos a errores durante la replicación debido a su manera repetitiva. El sistema de reparación de errores en el ADN (MMR o Mismatch Repair) reconoce y repara los desajustes de pares de bases que se producen durante la replicación del ADN y está conformado por cuatro proteínas: MLH1 (MutLhomolog 1), MSH2 (MutSHomolog 2), MSH6 y PMS2 (Postmeiotic Segregation Increased 2) (15,16). La pérdida de función de estas proteínas se traduce en inestabilidad de microsatélites, los genes MLH1 y MSH2 son los que mutan más frecuentes; además de la MSI se da la acumulación de mutaciones somáticas generalizada a lo largo del genoma, en oncogenes y genes supresores de tumores que juegan un papel fundamental en la iniciación y progresión del cáncer. La presencia de variantes patogénicas en línea germinal en los genes MMR se conoce como síndrome cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP o síndrome de Lynch), mientras que la mutación somática o el silenciamiento por hipermetilación de genes MMR representa alrededor de 15% de los CCR esporádicos (15–17). El estudio de inestabilidad de microsatélites se realiza por medio de 5 marcadores. Si se encuentra inestabilidad en dos o más marcadores se denomina Inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H), la inestabilidad en un solo marcador se designa Inestabilidad de microsatélites baja (MSI-L), y la estabilidad de los 5 marcadores se nombra como MSS (18).
- **Vía del fenotipo metilador de islas CpG (CIMP):** Las alteraciones epigenéticas se refieren a los cambios en la expresión génica o la función, sin alterar la secuencia de ADN de ese gen en particular. Los cambios epigenéticos son causados generalmente por la metilación del ADN o la modificación de las histonas. La metilación del ADN ocurre comúnmente en el dinucleótido 5'-CG-3' (islas CpG). La hipermetilación de genes en la región promotora resulta en el silenciamiento de genes; por lo tanto, proporciona un mecanismo alternativo para la pérdida de la función de los genes supresores de tumores (19). El fenotipo metilador (CIMP) es una característica del CCR que involucra la hipermetilación de las islas CpG de determinados promotores, llevando al silenciamiento de la transcripción génica. La metilación anormal del promotor del gen MLH1 (human MutSHomolog 1) es un ejemplo del grupo CIMP que da lugar a la mayoría de los CCR esporádicos con fenotipo MSI. La presencia de CIMP también se puede identificar por inmunohistoquímica y se califica como CIMP alto (CIMP-H) y CIMP bajo (CIMP-L). El CIMP alto se observa en 15-20% de los CCR esporádicos y presenta características que difieren de los tumores con CIMP bajo. Histológicamente, los tumores CIMP-H son a menudo poco diferenciados, de histología mucinosa o en anillo de sello, con inestabilidad de microsatélites, y presentan mutación BRAF (protooncogén similar a K-Ras) (18,20).

6.4 Aspectos epidemiológicos

Según GLOBOCAN 2018, aproximadamente 1.8 millones de pacientes con cáncer de colon serán diagnosticados y 881.000 de muertes ocurrirán durante el año 2018. En general, el cáncer colorrectal representa la tercera neoplasia más incidente en el mundo y la segunda

en términos de mortalidad, representa el 6.1% de todas los casos nuevos de cáncer y el 5.8% de todas las muertes por cáncer. Además, la tasa de incidencia es tres veces más alta en países desarrollados que en los países en desarrollo; sin embargo, la tasa de mortalidad es mayor en lugares con menor índice de desarrollo humano (21).

La tasa de incidencia de cáncer de colon más alta se presenta en Europa, Australia, Norteamérica y el Este de Asia. En Sudamérica, presenta una tasa de incidencia ajustada a edad por 100.000 habitantes, de 12.4 en el varón y 10.5 en la mujer (21). Al evaluar la tendencia en la incidencia y mortalidad, se han identificado 3 patrones: 1. incremento tanto en la incidencia y mortalidad en la década más reciente (Rusia, China, Brasil), 2. Incremento en la incidencia, pero disminución en la mortalidad (Canadá, Inglaterra, Dinamarca y Singapur) y 3. Disminución en la incidencia y mortalidad (Estados Unidos, Japón y Francia) (22).

En el Perú, según el reporte de Globocan 2018, se registraron 4610 casos nuevos de cáncer colorrectal, con una incidencia ajustada a la edad por 100.000 de 13.3; y 6.5 casos de muerte por cáncer colon por cada 100.000 habitantes. En Lima - Metropolitana, de acuerdo al Registro de Cáncer 2010 - 2012, la tasa de incidencia estandarizada de 10.7 casos por 100.000 habitantes (23).

En la población de afiliados a Oncosalud, la tasa de incidencia estandarizada del cáncer colorrectal durante los años 2008 - 2013 fue de 13.7 por 100.000 en ambos sexos. La mediana de supervivencia global fue de 9.7 años, tasa de supervivencia a 5 años de 56.5% y a 10 años de 49.1% en un tiempo de seguimiento de 10.6 años.

6.5 Factores de riesgo

6.5.1 Factores no modificables:

- Raza y sexo

Los afroamericanos tienen las tasas de CCR más altas de todos los grupos étnicos y su tasa de mortalidad es 20% más alta en afroamericanos que en blancos (24). Además, los CCR se presentan a una edad más temprana, es por ello que hay una mayor frecuencia de CCR en menores de 50 años. También parece haber una distribución más proximal del CCR y adenomas en afroamericanos.

La mortalidad por CCR es aproximadamente un 25% más alta en hombres que en mujeres, y tanto los adenomas de colon como los CCR parecen tener una distribución más proximal en mujeres (24,25), particularmente en mujeres postmenopáusicas.

6.5.2 Factores modificables

- **Obesidad:** La obesidad es un factor de riesgo para el CCR (26),(27). Una revisión sistemática informó que un incremento de peso entre la edad adulta temprana y tardía se asoció con un aumento modesto pero significativo en el riesgo de CCR (HR 1,23) (26). El riesgo fue más alto para aquellos con incremento de peso en la adultez tardía. Además, la obesidad también parece aumentar la probabilidad de morir en CCR.
- **Diabetes mellitus y resistencia a la insulina:** La diabetes mellitus se asocia con un elevado riesgo de CCR (28),(29),(30). Un metanálisis de 14 estudios estimó que el riesgo de cáncer de colon entre los diabéticos era aproximadamente 38% más alto que en los no diabéticos (RR: 1,38) y el cáncer rectal fue un 20 % (RR 1,20) (31). Una posible explicación que vincula la diabetes al CRC es la hiperinsulinemia, ya

que la insulina es un importante factor de crecimiento para las células de la mucosa colónica y estimula las células tumorales del mismo (31,32).

- **Consumo de carne roja y procesada:** A pesar de que los datos no son totalmente consistentes, el consumo a largo plazo de carnes rojas (carne de res, cerdo, cordero, ternera, cordero, caballo, cabra) o procesadas parece estar asociado con un mayor riesgo de CCR, particularmente para tumores del lado izquierdo (33),(34). La cocción a alta temperatura ha sido asociada al riesgo de esta neoplasia, debido a la producción de hidrocarburos poliaromáticos y otros carcinógenos.

Un metanálisis de 10 estudios de cohortes informó una relación dosis-respuesta estadísticamente significativa entre el consumo de carne y el riesgo de CCR con un aumento del 17% de riesgo por 100 g de carne roja y un aumento del 18% en riesgo por 50 g por día de carne procesada (34,35). Así, aunque puede haber un mayor riesgo de CCR asociado a la ingesta de carnes procesadas, el riesgo absoluto es pequeño, sólo ocurre con el consumo diario, y no está claro que todas las personas tienen el mismo riesgo.

- **Tabaquismo:** El tabaquismo se ha asociado con aumento de la incidencia y la mortalidad por CCR. Un metanálisis de 106 estudios observacionales estimaron que el riesgo de desarrollar CCR se incrementó entre los fumadores de cigarrillos en comparación con los que nunca fumaron (RR 1.18). El riesgo de morir de CCR también aumentó entre los fumadores (RR 1.25) (36). Es preciso mencionar que la incidencia y la mortalidad estuvo más fuertemente asociada con cáncer de recto que con cáncer de colon.
- **Alcoholismo:** Un metaanálisis de 27 estudios de cohorte y 34 estudios de casos y controles encontró un aumento significativo en el riesgo de CCR en aquellos bebedores moderados (2 - 3 bebidas/día, RR 1.21) y los bebedores intensos (≥ 4 bebidas/día, RR 1.52), pero no en bebedores ligeros (≤ 1 bebida/día, RR: 1) (37). En contraste al estudio previo, un análisis dosis-respuesta encontró un significativo 7% aumento del riesgo de CCR incluso en bebedores ligeros (RR: 1.07 para la ingestión de 10 g/día de etanol). El riesgo elevado puede estar relacionado con interferencia de la absorción de folato por el alcohol y la disminución de la ingesta de folato (38).
- **Colecistectomía:** En un estudio de 278.460 pacientes seguidos hasta por 33 años después de una cirugía, los sometidos a colecistectomía presentaron aumento de riesgo de cáncer de colon derecho (RIE: 1,16) (39). El mecanismo está relacionado con alteraciones en la composición de ácidos biliares en el colon después de la colecistectomía (39,40).
- **Agentes bacterianos y virales y microbiota intestinal:** El *Streptococcus bovis*, *Helicobacter pylori*, virus JC, papiloma humano virus, *Fusobacterium*, cepas patógenas de *E. coli*, y la disminución de la diversidad de las bacterias intestinales microambientales se han propuesto como factores de riesgo para la CCR (41),(42,43),(44).

6.5.3 Factores hereditarios

Los casos de cáncer relacionados a factores hereditarios se encuentran entre un 5 - 10% de todos los casos de cáncer y se caracteriza por un mayor riesgo de desarrollar CCR. Cabe resaltar que la mayoría de los CCR son esporádicos (45).

Los cánceres colorrectales por predisposición genética (hereditarios) se caracterizan por presentar variantes patogénicas en línea germinal (mutaciones genéticas) asociadas a una

alta probabilidad de desarrollar cáncer según la presencia o no de poliposis colónica se pueden definir dos grupos sindrómicos: los síndromes polipósicos y los no polipósicos. La Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) y el Síndrome de Lynch (SL) o también denominado Cáncer Colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP) son los síndromes de cáncer de colon familiar hereditario más frecuentes, pero ambos solo representan el 5% de todos los casos de CCR (45).

Síndromes Polipósicos

Son aquellos síndromes en los que a la colonoscopia se evidencian más de 10 pólipos adenomatosos, o más de 2 pólipos hamartomatosos o más de 5 pólipos serrados. Dentro de los síndromes polipósicos se describen:

- Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)

La Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) y sus variantes (Síndrome de Gardner, Síndrome de Turcot y el Síndrome de Poliposis Adenomatosa Familiar atenuado), representan < del 1% de los casos de CCR(46).

La Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) es causada por la presencia de una variante patogénica del gen supresor de tumor APC (*adenomatous polyposis coli*) localizado en el cromosoma 5, conduciendo a la pérdida funcional de ambos alelos APC, la primera heredada como una variante patogénica en línea germinal y el otro alelo mutado tempranamente en la infancia (pérdida de heterocigosidad). La presentación clínica o el fenotipo depende principalmente del lugar donde se ubica la variante patogénica siendo una presentación clásica con más de 100 pólipos(47).

La PAF de alta penetrancia se caracteriza por presentar cientos a miles de pólipos adenomatosos, donde algunos invariablemente progresan a cáncer, justificando la necesidad de resección colorrectal profiláctica. Los síntomas aparecen a la edad de 16 años y el CCR inicia en el 90% de los pacientes no tratados a la edad de 45 años. La variante atenuada, en cambio, se caracteriza por un menor número de adenomas (entre 10 a 100 pólipos) con una edad promedio mayor de diagnóstico de cáncer comparado a la forma típica(47).

- Poliposis asociada a MUTYH (PAM)

El PAM es un síndrome autosómico recesivo generado por la presencia de variantes patogénicas en ambos alelos en línea germinal bialélica del gen MUTYH, éste se encarga de la reparación del daño oxidativo del ADN producido por la enzima glicosilasa que al oxidar la guanina conduce a la formación 8-oxo-6,7,8-dihidroxi-2-desoxiguanosina. Los genes diana que son mutados como consecuencia de daño oxidativo fuertemente influyen en el fenotipo poliposis (48).

La poliposis asociada con MUTYH se caracteriza por la presencia de múltiples adenomas colorrectales, pero que no exceden los cientos de pólipos a diferencia de otras patologías, además presentan manifestaciones extracolónicas como enfermedades tiroideas y riesgos incrementados para cáncer de ovario, vejiga, piel, endometrio y mama.

Síndrome No Polipósicos

- Síndrome de Lynch o Síndrome de cáncer colorrectal hereditario no polipósico

Síndrome autosómico dominante más frecuente que la PAF y representa aproximadamente el 3% de todos los adenocarcinomas de colon. El síndrome de Lynch puede sospecharse sobre la base de una fuerte historia familiar de CCR, endometrio y otros cánceres(49).

El término síndrome de Lynch se reserva para las familias con historia de cáncer CCR y otros relacionados o aquellos casos únicos en los cuales se haya evidenciado el defecto genético en uno de los genes de la reparación o del error de apareamiento del ADN (MMR) como hMLH1, hMSH2, hMSH6 o hPMS2. El primer evento es la herencia de una variante patogénica en la línea germinal en un alelo de un gen MMR y el segundo alelo es inactivado somáticamente por mutación somática, pérdida de heterocigosidad o silenciamiento epigenético por hipermetilación del promotor. Como resultado, el CCR del síndrome de Lynch altera la reparación del error de emparejamiento de ADN, son hipermutables y tienen inestabilidad microsatélite(50).

En el Síndrome de Lynch, el CCR se caracteriza por un inicio de edad temprano y un predominio en el lado derecho. La edad media en el diagnóstico inicial es de unos 48 años. Casi el 70% de las primeras lesiones se presentan proximales a la flexión esplénica, y aproximadamente el 10% tendrá cánceres sincrónicos o metacrónicos (51).

Las estimaciones de penetrancia para el cáncer de colon y endometrio en los portadores de las mutaciones MLH1 o MSH2 se estimaron inicialmente en más del 80%, y 40%, respectivamente. Sin embargo, estas al basarse en familias seleccionadas produjeron estimaciones sesgadas.

Estimaciones más recientes de series basadas en la población sugieren que las estimaciones de penetrancia son aproximadamente la mitad de lo que se pensaba inicialmente, pero que es dependiente de la edad, siendo el riesgo más alto en individuos de 30 a 39 años, y que gran parte del riesgo atribuido decae a mediados de los años cincuenta (52). Las estimaciones de penetrancia de las mutaciones MSH6 y PMS2 son aún más modestas comparadas con las descritas anteriormente.

Los cánceres extracolónicos son comunes en el Síndrome de Lynch, el riesgo de desarrollar, el riesgo de sufrir un cáncer endometrial va entre el 25% al 60% en mujeres portadoras de variantes patogénicas en algún gen MMR, especialmente en los genes MSH2 y MSH6 que presentan los riesgos más altos (aproximadamente 50%). Otras neoplasias del espectro Lynch incluyen ovario, estómago, intestino delgado, sistema hepatobiliar, cerebro, pelvis renal o uréter, mama y próstata(53).

- **Historia Personal o Familiar de CCR esporádico o Poliposis Adenomatosa**

Los pacientes con una historia personal de CCR o pólipos adenomatosos del colon están en riesgo de desarrollar cáncer. En los pacientes sometidos a resección de solo un CCR, los cánceres metacrónicos se desarrollan en el 1.5 al 3% de los pacientes en los primeros cinco años del postoperatorio(54).

Una historia personal de grandes pólipos adenomatosos (> 1 cm) y pólipos con histología vellosa o tubulovellosa o con displasia de alto grado también aumenta el riesgo de CCR, especialmente si es múltiple (55). El riesgo relativo oscila en aproximadamente 3.5 y 6.5 en estas pacientes. Por otro lado, los pacientes con uno o dos adenomas tubulares (<1 cm) no parecen estar en un riesgo sustancialmente mayor de CCR metacrónico (55).

La historia familiar también es factor de riesgo importante incluso fuera de los síndromes con una predisposición genética definida. Tener familiar de primer grado afectado (padre, hermano, o hijo) con CCR aumenta el riesgo dos veces más que el de la población general (56). El tener más de dos familiares afectados de primero y/o segundo grado incrementan el riesgo independiente de la rama familiar y más aún si si el caso índice se diagnostica por debajo de los 50 años de edad (57)(58).

Enfermedad Inflamatoria Intestinal

- Colitis ulcerativa

Existe una asociación bien documentada entre la colitis ulcerosa crónica y la neoplasia del colon, siendo el determinante primario la extensión, duración y actividad de la enfermedad. La pancolitis confiere un aumento de 5 a 15 veces en el riesgo en comparación con la incidencia esperada en la población general, mientras que la enfermedad que se limita al lado izquierdo del colon se asocia con un riesgo relativo tres veces mayor; en cambio, el riesgo no parece ser significativamente mayor con solo proctitis o proctosigmoiditis (59). Existen pruebas de que algunos tratamientos para la colitis inflamatoria pueden disminuir el riesgo de CCR y la enfermedad quiescente conlleva menos riesgo que la enfermedad crónicamente activa, justificando una reducción en la frecuencia de la vigilancia (60).

Una estimación razonable de la incidencia de cáncer de colon es alrededor del 0.5% por año para los sujetos con una duración de la enfermedad entre 10 y 20 años, a continuación, 1% por año a partir de entonces. La mayoría de los informes sugieren que la co-ocurrencia de colitis ulcerosa y colangitis esclerosante primaria identifica un subconjunto de pacientes con un riesgo aún mayor. Otros han identificado la presencia de pseudopólipos como un factor de riesgo independiente, particularmente si es grande y complejo y las estenosis deben plantear siempre una sospecha de malignidad (61).

El aumento en el riesgo de cáncer de colon comienza alrededor de 8 a 10 años después del diagnóstico inicial de pancolitis, y de 15 a 20 años para la colitis limitada al colon izquierdo. La probabilidad de desarrollar cáncer aumenta con la duración de la enfermedad y en aquellos con inflamación activa; en la cuarta década de la enfermedad llega hasta el 30% en los pacientes con pancolitis (61).

- Enfermedad de Crohn

Aunque hay muchos menos datos, parece que la pancolitis debido a la enfermedad de Crohn se asocia con un riesgo relativo similar de malignidad de colon como colitis ulcerosa extensa, aunque los datos son menos consistentes. Las recomendaciones de los grupos de expertos varían para la enfermedad de Crohn, pero la mayoría de las guías recomiendan la vigilancia cuando un tercio o más de la mucosa colónica está involucrada.

VII. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

7.1. Cuadro clínico

7.1.1. Signos y síntomas

El cáncer de colon puede manifestarse de tres maneras (62):

- Síntomas y / o signos sospechosos.
- Individuos asintomáticos con sospecha de la enfermedad por un examen de rutina.
- Ingreso a emergencia por obstrucción intestinal, peritonitis y/o hemorragia digestiva.

La mayoría de pacientes con cáncer de colon temprano no presentan síntomas y son diagnosticados por una prueba de screening. Aunque el incremento del screening de CCR ha llevado a más diagnósticos en fase asintomática, la mayoría de los CCR (70 a 90%) se diagnostican después de la aparición de los síntomas.

Los síntomas de CCR suelen ser debido al crecimiento del tumor en el lumen o estructuras adyacentes, y como resultado, la presentación sintomática generalmente refleja CCR relativamente avanzado.

Las manifestaciones clínicas difieren dependiendo de la ubicación del tumor (63):

- En el colon izquierdo son frecuentes la hematoquezia y las alteraciones en los hábitos intestinales ya que los contenidos fecales son líquidos en el colon proximal y el calibre de la luz es mayor, por lo que es menos probable que se asocian con síntomas obstructivos como dolor abdominal y/o distensión abdominal.
- En el colon derecho es más frecuente la anemia por deficiencia de hierro por pérdida. Los tumores cecales y de colon ascendente tienen una pérdida sanguínea media diaria 4 veces mayor (aproximadamente 9 ml/día) que los tumores en otros sitios del colon.

Los sitios de metástasis más comunes son los ganglios linfáticos regionales, el hígado, pulmón y peritoneo, por tanto los signos y síntomas en esta etapa avanzada de la enfermedad serían los siguientes: dolor en hipocondrio derecho, distensión abdominal, saciedad temprana, adenopatía supraclavicular izquierda y/o nódulos periumbilicales. El dolor abdominal puede ocurrir con tumores que surgen en cualquier sitio, ya que puede ser causada por una obstrucción parcial, diseminación peritoneal o perforación intestinal que conduce a peritonitis generalizada.

7.1.2 Interacción cronológica

El pólipo es la lesión predecesora a un cáncer de colon, la existencia de un pólipo. La malignización de dicho pólipo sigue unos pasos bien definidos que comienzan con una alteración mínima de las células (displasia leve) que puede progresar a modificaciones más importantes (displasia moderada y severa), para pasar a carcinoma in situ y posteriormente invadir la pared del colon y tornarse a carcinoma invasivo (63,64).

El cáncer de colon crece o se disemina de 4 maneras: 1. Crecimiento local: La extensión local del tumor se produce, principalmente, porque crece en profundidad invadiendo todas las capas que forman la pared del tubo digestivo, es decir, crece desde la mucosa hasta la serosa pasando por la capas submucosa y muscular. Una vez que el tumor traspasa toda la pared del intestino puede invadir cualquier órgano contenido en el abdomen. 2.

Diseminación ganglionar: La propagación linfática es la más frecuente y tiene relación con la profundidad del tumor en la pared. En las neoplasias in situ no hay propagación linfática, cuando compromete la submucosa 6%, cuando compromete la capa muscular 12% y cuando está comprometida la serosa llega al 60%. La propagación se efectúa en forma escalonada comenzando por los ganglios epicólicos y paracólicos, luego los intermedios para llegar a los ganglios principales que siguen a la mesentérica superior e inferior 3. Diseminación hematológica: Las células tumorales pasan al torrente circulatorio y a través de la sangre pueden llegar a otros órganos alejados del tubo digestivo. Este proceso depende de la penetración del tumor, de la afectación de ganglios y de la agresividad del mismo. El órgano que más se afecta en el cáncer colorrectal es el hígado, y desde ahí, puede diseminarse al pulmón, hueso y cerebro. 4. Diseminación peritoneal: A partir de neoplasias localmente avanzadas o de adenopatías se produce la propagación de células al peritoneo y su difusión por el mismo. Esto es más frecuente en carcinomas indiferenciados mucinosos. 5. Implante: La propagación por implante está más relacionada a causas externas. El implante de un carcinoma en la herida operatoria, en el lugar donde se colocaron trócares, en las anastomosis o en las colostomías practicadas. Afortunadamente la mayor parte de las células neoplasias sucumben y la incidencia de implantes está por debajo del 1% (65,66).

7.2. Diagnóstico

7.2.1. Criterios de diagnóstico

La evaluación del cáncer de colon se inicia con la anamnesis y el examen físico, además se apoya en estudios de imagen; y se confirma con los resultados anatomopatológicos.

7.2.2. Diagnóstico diferencial

Los signos y síntomas asociados al cáncer colorrectal son inespecíficos y puede confundirse con enfermedades benignas como: síndrome de colon irritable, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, enfermedad diverticular, pólipos inflamatorios o adenomatosos, malformaciones arteriovenosas o procesos infecciosos (tuberculosis, amebiasis, abscesos) o neoplasias distintas de los adenocarcinomas y primarias del intestino grueso que incluye sarcoma de Kaposi, linfomas, tumores carcinoides y metástasis de otros cánceres primarios. El sarcoma de Kaposi diseminado puede involucrar al colon, particularmente en pacientes con SIDA, que se manifiesta como máculas o nódulos violáceos característicos (67).

7.3 Exámenes auxiliares

7.3.1 Procedimientos especiales

- Colonoscopia

La gran mayoría de los cánceres colon son masas endoluminales que surgen de la mucosa y sobresalen hacia la luz, las masas pueden ser exofíticas o polipoides. Puede observarse sangrado (supuración o sangrado franco) con lesiones friables, necróticas o ulceradas. La afectación circunferencial o casi circunferencial de la pared intestinal se correlaciona con la denominada descripción de "núcleo de manzana" que se observa en las imágenes radiológicas.

Una minoría de lesiones neoplásicas en el tracto gastrointestinal (tanto en individuos asintomáticos como sintomáticos) son no polipoides y relativamente planas o deprimidas. Los cánceres que surgen de los adenomas no polipoideos (planos) pueden ser más difíciles de visualizar colonoscópicamente que las lesiones polipoides, pero la colonoscopia tiene una sensibilidad superior en esta situación que el enema de bario o la colonografía por tomografía computarizada (TC) (68).

Para las lesiones visibles endoscópicamente, los métodos para el muestreo de tejidos incluyen biopsias, cepillados y polipectomía. Para las lesiones que se extirpan completamente endoscópicamente (con polipectomía, resección endoscópica de la mucosa o disección submucosa endoscópica), la señalización es importante para la localización posterior si se encuentra una neoplasia invasiva y se necesita una terapia local adicional. Los tatuajes generalmente se colocan adyacentes o unos pocos centímetros distal a la lesión, con la ubicación documentada en el informe de la colonoscopia. Entre los pacientes asintomáticos, las tasas de fallas colonoscópicas para CCR en manos de operadores experimentados varían entre 2 y 6%, y los cánceres omitidos son con mayor frecuencia en el lado derecho del colon (69,70).

Por otro lado, en ausencia de obstrucción y cuando la colonoscopia no ha sido completa, una alternativa es realizar una tomografía-colonografía o Pill Cam 2 (cápsula endoscópica inalámbrica), aprobada para el tamizaje de cáncer colorrectal en Estados Unidos y Europa (71), aunque en pacientes sintomáticos su uso es controversial.

- **Enema de bario**

Este procedimiento está ampliamente disponible y puede ser utilizado en pacientes con síntomas sugerentes de cáncer de colon. Sin embargo, el rendimiento diagnóstico, tanto del enema de bario de doble contraste, sólo en combinación con la sigmoidoscopia flexible, es menor que el de la colonoscopia o colonografía por tomografía, para la evaluación de los síntomas del tracto inferior (72),(73).

En 3838 pacientes, 2527 pacientes fueron asignados a enema de bario con doble contraste y el resto a tomografía con colonografía, la tasa de detección de pólipos fue significativamente menor, en el grupo asignado a enema de bario con doble contraste comparado con tomografía - colonografía (5.6% versus 7.3%) (72). Si un pólipo o una masa es detectada por enema de bario, la colonoscopia está recomendada para establecer la histología, remover el pólipo, y la búsqueda de lesiones sincrónicas.

- **Tomografía - colonografía**

También llamado colonoscopia virtual, esta técnica usa imágenes de una tomografía convencional espiral o helicoidal o imágenes de resonancia magnética y emplea un software sofisticado para generar imágenes que permitan al operador para navegar a través de un colon limpio en cualquier dirección. La tomografía - colonografía ha sido evaluado en pacientes con colonoscopia incompleta, así como examen inicial en pacientes con síntomas sugestivos de cáncer de colon (74).

7.3.2 Patología clínica

- **Exámenes de laboratorio**

Aunque el cáncer de colon se asocia a menudo con anemia por deficiencia de hierro, el no encontrar una disminución en la hemoglobina o negatividad en la prueba de sangre oculta en heces (Thevenon), no excluye con certeza la enfermedad; además, no existe un rol diagnóstico de otras pruebas de laboratorio de rutina, incluidas las pruebas de función hepática, que carecen de sensibilidad para la detección de metástasis hepáticas.

- **Marcadores tumorales**

El CEA, tienen una baja capacidad de diagnóstico para detectar el CCR debido a la superposición significativa con la enfermedad benigna y su baja sensibilidad para la fase inicial de la enfermedad (90).

Las causas de CEA elevado no asociadas a cáncer incluyen: gastritis, úlcera péptica, diverticulitis, enfermedad hepática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y cualquier estado inflamatorio agudo o crónico. Además, los niveles de CEA son significativamente más altos en los fumadores de cigarrillos que en los no fumadores (91,92).

La Sociedad Americana de Oncología Clínica, recomienda medir los niveles séricos del CEA en el preoperatorio en los pacientes con CCR, esto puede ayudar a la planificación del tratamiento quirúrgico y en el seguimiento; ya que éste tiene valor en el seguimiento y el pronóstico (93).

Los niveles séricos de CEA tienen utilidad pronóstica en pacientes con CCR recién diagnosticados, aquellos con CEA preoperatorio > 5 ng/mL tienen un peor pronóstico, que aquellos con niveles más bajos. Los niveles elevados de CEA preoperatorios que no se normalizan después de la resección quirúrgica indican la presencia de enfermedad persistente y la necesidad de una evaluación posterior.

7.3.3 Imágenes

- **Tomografía computarizada de Tórax (TC de tórax)**

El beneficio clínico de la estadificación rutinaria con la TC de tórax también es controvertido, debido al hallazgo frecuente de lesiones indeterminadas (10 - 30 %), pero rara vez son malignas (7 - 20%); por tanto, el riesgo de malignidad para la mayoría de los pacientes con nódulos pulmonares indeterminados parece suficientemente bajo, como para retrasar la cirugía por más estudios diagnósticos (75)(76).

- **Tomografía Computarizada de Abdomen y pelvis (TC abdomen y pelvis)**

En los pacientes con CCR recién diagnosticados, la TC abdominal y pélvica preoperatoria puede demostrar la extensión regional del tumor, las metástasis ganglionares regionales y distantes y las complicaciones relacionadas con tumores (por ejemplo, obstrucción, perforación, formación de fístulas) (77). La sensibilidad de la TC para detectar metástasis a distancia es mayor (75 - 87%) que para la detección de la afectación ganglionar (45 - 73%) o la profundidad de la invasión transmural (50%) (78). La sensibilidad de la TC para detectar implantes peritoneales depende de la ubicación y el tamaño de los implantes. En un estudio, la sensibilidad de la TC para nódulos <0,5 cm fue del 11% y sólo el 37% para los implantes de 0,5 a 5 cm (79).

- **Resonancia Magnética (RM)**

La RM pélvica es capaz de diferenciar el tejido maligno de la muscular propia y define la infiltración tumoral de la fascia mesorrectal. La RM tiene una sensibilidad más alta que el ultrasonido endoscópico para la evaluación de la afectación ganglionar perirrectal, ya que puede identificar los ganglios afectados en base a características distintas al tamaño, es por ello su importante valor previo a la cirugía o al tratamiento neoadyuvante (80).

Varios estudios han demostrado que los tumores T3 con > 5 mm de invasión extramural tienen una tasa de supervivencia específica del 54%, en comparación con el 85% cuando la profundidad es de 5 mm o menos (81). Además, con el aumento de la diseminación del tumor a la grasa perirrectal, hay un aumento en la afectación ganglionar. Estos hallazgos han llevado a algunos a sugerir que no es necesariamente la distinción entre tumores T2 y T3 lo que potencialmente puede gobernar las decisiones en el tratamiento, sino la identificación de tumores T3 de alto riesgo con una invasión tumoral extramural de > 5 mm de profundidad (81,82).

Un estudio cuyo objetivo fue evaluar la capacidad diagnóstica de la RM para el estadiaje local del cáncer de colon, mostró una alta sensibilidad (72% - 91%) y especificidad (84% - 89%) en la detección de tumores T3/T4 y baja sensibilidad (43% - 67%) y alta especificidad (75% - 88%) en la detección de tumores T3 con invasión de la pared intestinal mayor a 5 mm y/o invasión de órganos adyacentes y T4. Para la detección de compromiso de la serosa e invasión vascular extramural, la RM tuvo alta sensibilidad y moderada especificidad; así como, una moderada sensibilidad y especificidad en la detección de compromiso nodal (83).

Por otro lado, la RM ha demostrado su valor para la detección de lesiones hepáticas pequeñas, y es particularmente valiosa en pacientes con hígado graso. Sin embargo, las imágenes por TC de nueva generación han mejorado la sensibilidad de ésta para la detección de metástasis hepáticas. En la práctica actual, la RM está reservada para pacientes que tienen hallazgos sospechosos pero no definitivos en la TC, en particular si se necesita una mejor definición de la carga de la enfermedad hepática para tomar decisiones sobre la posible resección hepática (84,85).

- PET-TC

La tomografía por emisión de positrones (PET) no parece agregar información significativa a las tomografías computarizadas para la estadificación rutinaria del CCR (86). El papel establecido del PET como complemento de otras modalidades de imagen se describe en los siguientes escenarios: Localización del o de los sitios de recurrencia de la enfermedad en pacientes con CEA en incremento sin evidencia de enfermedad en exámenes radiológicos convencionales y evaluación de los pacientes candidatos para la resección de metástasis hepáticas aisladas, ya que el PET reduce el número de laparotomías no terapéuticas (87)(88).

La Guía de Indicaciones para la correcta solicitud de pruebas de diagnóstico por imagen contempla la agrupación de las dosis de radiación para comprender mejor la magnitud de la dosis en las diferentes exploraciones realizadas como en el cuadro siguiente:

Tabla N° 8: Clasificación de las dosis efectivas características de la radiación ionizante procedente de las técnicas habituales de diagnóstico por la imagen

Clase	Dosis efectiva característica (mSv)	Ejemplos
0	0	Ecografía , Resonancia magnética
I	< 1	Radiografía de tórax, de extremidades o de pelvis
II	1 - 5	UIV, Radiografía de la columna lumbar, Medicina nuclear (Ejm: gammagrafía ósea) y TC de cabeza y cuello
III	5 - 10	TC de tórax y abdomen, Medicina nuclear (Ejm: Cardiaca)

IV	> 10	Algunas pruebas de Medicina nuclear (Ejm. PET)
UIV: Urografía intravenosa		
Fuente: Guía de indicaciones para la correcta solicitud de pruebas de diagnóstico por imagen. Comisión Europea de la Dirección General de Medio Ambiente, 2000 (89).		

7.3.4 Anatomía Patológica

La guía de práctica clínica del NCCN, menciona los considerados a tener en cuenta para un adecuado abordaje anatomopatológico del CCR.

El reporte anatomopatológico debe mencionar las siguientes características:

- Grado histológico
- Profundidad de penetración y extensión a estructuras adyacentes (T).
- Número de ganglios regionales evaluados: La AJCC y el Colegio Americano de Patólogos (CAP) recomienda la evaluación de 12 ganglios linfáticos como mínimo para identificar con precisión el CCR temprano (94,95). Dos estudios sobre CCR han reportado que el número mínimo de ganglios resecados para predecir con exactitud CCR estadio clínico II varía entre 14 y > 10 ganglios linfáticos (96,97). Un estudio del SEER demostró que en pacientes con EC I y II de CCR, la SG mejoraba de forma proporcional al número de ganglios resecados (98). Un estudio observó que el número de ganglios resecados en el CCR tratado con terapia neoadyuvante fue significativamente menor comparado a los tratados con sólo cirugía (13 vs 19, $p < 0.05$; 7 vs 10, $p \leq 0.0001$) (99,100). Por otro lado, se ha observado que el número de ganglios negativos es un factor pronóstico independiente en pacientes con CCR EC IIIB y IIIC.
- Número de ganglios linfáticos positivos (N).
- La presencia de metástasis distantes a otros órganos o ganglios linfáticos no regionales (M).
- El estado de los márgenes proximal, distal, circunferencial (radial) y mesentérico: Marcar el área del tumor con mayor profundidad de penetración por parte del cirujano permite que el patólogo evalúe de forma directa el estado del margen (94). El MRC se define como el margen radial más próximo entre la penetración más profunda del tumor y el ángulo del tejido blando resecado alrededor del recto (Ejemplo: Un tumor de aspecto retroperitoneal o subperitoneal) o desde el ángulo del ganglio linfático. La medición debe ser en milímetros y un MRC positivo es cuando un tumor se encuentra dentro de 1 mm del margen transeccional (101–103). El margen circunferencial o el margen de resección circunferencial (MRC) es un importante parámetro patológico dentro del estadiaje del cáncer de recto ya sea no encapsulado o solo parcialmente encapsulado por peritoneo, por ser un fuerte predictor de recurrencia local y sobrevida global (95,104)(105), incluyendo pacientes candidatos a neoadyuvancia (103,106) (107). El margen peritoneal es el margen radial encapsulado por una superficie peritonizada (serosa).
- Efecto del tratamiento neoadyuvante: La respuesta al tumor debe ser graduado en una escala de 0 (respuesta completa donde no se observan células neoplásicas

viabiles) a 3 (pobre respuesta donde se observa enfermedad residual extensa, mínima o ninguna respuesta al tratamiento (108–110).

- Invasión linfovascular (ILV).
- Invasión perineural (IPN): Varios estudios han demostrado que la presencia de IPN está asociado a un factor de mal pronóstico por el riesgo de recurrencia local e incluso es un factor de alto riesgo de recurrencia sistémica (103,111).
- El número de depósitos tumorales: Los depósitos tumorales (DT) o nódulos satélites, están ubicados en la grasa perirrectal y dentro del drenaje linfático del tumor primario. La mayoría de los DT podría deberse a IPV o IPN. Los DT deben ser clasificados como pN1c (94). El número de DT debe ser reportado, ya que se ha asociado con un riesgo menor de SG y SLE. (112–116) Un análisis multivariado demostró que los pacientes con pN0 sin nódulos satélites (NS) tienen 91.5% de SG a 5 años comparado con 37% en los pacientes con pN0 pero con la presencia de NS ($P < 0.0001$) (116).

Evaluación del ganglio centinela y detección de micrometástasis por inmunohistoquímica (IHQ).

El examen del ganglio centinela permite detectar la presencia de carcinoma metastásico. Algunos estudios han reportado el uso de hematoxilina-eosina (H-E) y/o IHQ para detectar células positivas a citoqueratina (117).

El significado de la detección de células únicas por IHQ es controversial (118), la 7th edición de la AJCC considera la definición de “tumor clusters” en la cual se presenta menos de 0.2 mm de células tumorales aisladas, lo cual se considera pN0 y no cáncer metastásico (119). Sin embargo, algunos creen que el tamaño no debe afectar el diagnóstico de cáncer metastásico; sino que los focos tumorales que presentan crecimiento (diferenciación glandular, distensión del sinus, reacción estromal) deberían ser consideradas como ganglios comprometidos por enfermedad metastásica, a pesar del tamaño (120).

Actualmente el uso del ganglio centinela, así como la detección de células por IHQ, deben ser considerados en investigación, y deben ser utilizados con precaución para el manejo clínico.

7.3.5 Estudios genéticos y moleculares

Aunque los casos de predisposición genética a cáncer de colon representan un 5-10% de todos los CCR, es importante su reconocimiento (146). En el caso de que un paciente presente en la colonoscopia >10 pólipos adenomatosos, >2 pólipos hamartomatosos o >5 pólipos serrados, este amerita una evaluación clínica genética, para valorar la sospecha de algún síndrome polipósico y la necesidad de estudios moleculares (genes APC, MUTYH, PTEN), todo esto en el marco de un proceso de asesoría Genética.

En el caso de síndromes no poliposicos, el reconocimiento de pacientes de riesgo se daba por medio del uso de criterios clínicos como los Amsterdam 1 y 2, y posteriormente por los criterios de Bethesda (147); dada la baja sensibilidad de estos criterios clínicos, a partir del año 2007 se ha planteado realizar el tamizaje genético universal a todos los pacientes con CCR >70 años, con el propósito de evidenciar la pérdida en la función de los genes MMR por medio de inmunohistoquímica y/o por el estudio de inestabilidad de microsatélites (MSI, de sus siglas en inglés) (148).

Se ha comprobado que el tamizaje universal identifica un número sustancial de portadores de síndrome de Lynch dentro de todos los pacientes con diagnóstico de CCR y demostró también que un promedio de 12-28% de todos los casos no cumplían los criterios clínicos (Bethesda revisado) y por lo tanto los criterios clínicos no identifican a todos los casos con potencial diagnóstico de síndrome de Lynch. La solicitud de los exámenes genéticos se basa en los resultados del tamizaje (IHQ, MSL) y en la historia familiar; por lo que deben de ser realizados dentro de un marco de asesoría genética.

Evaluación de la mutación del KRAS, NRAS y BRAF.

Las mutaciones RAS y BRAF tienen valor pronóstico y predictivo en el CCR metastásico. La mutación KRAS (codón 12 ó 13) se identifica en aproximadamente 12 a 75% de los tumores y está asociado a un pobre pronóstico en la mayoría de estudios (121–127), debido a que la activación de la cascada de señalización del EGFR es una vía bien descrita que conduce a la oncogénesis del colon y las mutaciones dentro de los oncogenes RAS y BRAF situados cascado abajo del EGFR conducen a su activación constitutiva, incluso si el EGFR está bloqueado. En consecuencia, los tumores con KRAS y NRAS mutados no responden a la terapia anti-EGFR.

Un estudio multicéntrico, RASCAL, evaluó la significancia pronóstica en el codón 12 ó 13 en 2721 pacientes de 13 países. En el análisis multivariado, solo la mutación del codón 12 fue asociado de forma independiente con un aumento del riesgo de recurrencia y muerte (122). Sin embargo, en un análisis posterior que se amplió para incluir 4268 pacientes y 12 posibles mutaciones dentro de los codones 12 y 13, solo una mutación específica del codón 12, encontrada en el 9% de la cohorte, se asoció significativamente con un resultado adverso y solo en pacientes con enfermedad con ganglios positivos (128).

Otro estudio retrospectivo determinó las características clínicas y la respuesta al tratamiento en pacientes con CCR y mutación NRAS. Los grupos de comparación fueron los pacientes con RAS tipo salvaje y KRAS mutado. El 3% (87/2764) de los pacientes con CCRm tenían tumores mutantes de NRAS (45% de exón 2 y 55% de exón 3), incluidos tres casos con mutaciones concurrentes de NRAS y KRAS. La ubicación del tumor primario en el lado izquierdo y la raza afroamericana autoinformada se asoció con la mutación NRAS ($p < 0.01$). La tasa de resección a los 12 meses fue menor en pacientes NRAS mutado que en pacientes RAS tipo salvaje o KRAS mutado. La mediana de supervivencia desde el momento de la primera metástasis conocida fue de 33 meses para NRAS, 47 meses para KRAS y 78 meses para RAS tipo salvaje ($p < 0.001$). El análisis multivariado asignó un HR para la SG de 2 en pacientes con la mutación NRAS y 1.5 en la mutación KRAS ($p < 0.01$) (129).

No existe una metodología para su detección fuertemente recomendada (secuenciamiento o hibridación). Este estudio puede ser realizado tanto en la pieza tumoral o en la metástasis (130).

La mutación del BRAF ocurre mayormente en el codón 600 (V600E), está presente en menos del 10% de los casos de CCR esporádico y se encuentra especialmente asociados con el consumo de tabaco. Es considerado un marcador pronóstico negativo para el estadio temprano y avanzado (125,126,131–136). Sin embargo, en los tumores con inestabilidad microsatelital alta, en donde la mayoría de mutaciones del BRAF ocurre, la presencia de la mutación no tiene el mismo valor adverso (127,137).

Los datos disponibles sugieren la falta de eficacia de los anti-EGFR en los tumores con la mutación BRAF V600E, confiriendo resistencia a esta terapia e impacto desde el punto de vista clínico y fármaco económico.

Un metaanálisis evaluó el impacto de Cetuximab y Panitumumab en la SLP, SG y tasa de respuesta en el CCR avanzado en pacientes con la mutación RAS tipo salvaje y BRAF mutado. Se incluyeron estudios randomizados que compararon Cetuximab o Panitumumab más quimioterapia (Cetuximab o Panitumumab monoterapia) con el manejo estándar o el mejor cuidado de soporte. Se analizó nueve estudios fase III y un estudio fase II que incluían 463 pacientes con RAS tipo salvaje y mutación BRAF. La adición de Cetuximab o Panitumumab al tratamiento en el subgrupo BRAF mutado no mejoró de forma significativa la SLP (HR 0.88, IC 95% 0.62 - 1.34, $p=0.63$) y la tasa de respuesta objetiva (RR 1.31, IC 95% 0.83 - 2.08, $p=0.25$) comparado con los controles (138). Estos hallazgos apoyan la evaluación de la mutación BRAF antes de iniciar el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-EGFR.

Evaluación de la inestabilidad microsatelital (MSI) o MMR.

La indicación del estudio de MSI se da en todos los pacientes menores de 50 años al diagnóstico, con CCR sincrónico, metacrónico o asociado a otra neoplasia primaria sin considerar la edad y en aquellos casos de CCR con histología sugerente de MSI-H menores de 60 años (139). El estado de la inestabilidad microsatelital, se considera un factor pronóstico en CCR (140).

El estudio de inestabilidad microsatelital puede realizarse de una muestra de tejido en fresco, congelada o parafinada del tumor (141–143), y cuando se presenten defectos en el sistema de reparación de errores en el ADN (MMR o Mismatch Repair), ya sea por cambios somáticos (hipermetilación del promotor del gen MLH1) ó por una alteración a nivel de línea germinal (síndrome de Lynch).

El estudio se realiza utilizando la amplificación de un panel estándar de marcadores de microsatélites de ADN por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, de sus siglas en inglés), si el 30% o más de los marcadores muestra expansión o contracción de las secuencias repetitivas en el tumor comparado con la mucosa normal del paciente, se reporta con alta inestabilidad microsatelital (MSI-H, de sus siglas en inglés); si es <30% se considera baja inestabilidad de microsatélites (MSI-L).

En el caso del panel del NCI o Bethesda que recomienda el uso de 5 marcadores Si se encuentra inestabilidad en dos o más marcadores se denomina Inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H), la inestabilidad en un solo marcador se designa Inestabilidad de microsatélites baja (MSI-L), y la estabilidad de los 5 marcadores se nombra como estabilidad microsatelital (MSS). Se han descrito otras metodologías para el estudio de inestabilidad como los paneles de secuenciación de última generación (NGS, por sus siglas en inglés).

Las mutaciones en los genes del MMR resulta en resulta en la alteración o pérdida de la proteína que puede ser detectado por la pérdida de expresión nuclear a nivel tumoral, mediante inmunohistoquímica (144,145). Dependiendo de la proteína ausente en la IHQ, se relaciona con la probabilidad de la presencia de una variante patogénica en línea germinal en uno de los genes MMR (141).

7.4 Estadificación de cáncer de colon según la 8ª edición - AJCC

Una vez realizado el diagnóstico de cáncer colorrectal, es necesario determinar la extensión de la enfermedad para tener un panorama para la determinación de la terapia y del pronóstico de la enfermedad.

A continuación se muestra la Estadificación del CCR según TNM propuesto por el Comité Conjunto Americano del Cáncer (AJCC, siglas en inglés) en su octava edición del año 2017 (119).

Tabla N° 9: Clasificación del tumor primario, compromiso ganglionar regional y de la metástasis, según la AJCC 8ª edición.

Tumor primario (T)

Tx	Tumor primario no evaluable.
T0	Sin evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia.
T1	El tumor invade la submucosa.
T2	El tumor invade la muscular propia.
T3	El tumor invade a través de la muscular propia hacia los tejidos peri-colorrectales.
T4a	El tumor penetra la superficie del peritoneo visceral (incluyendo la perforación macroscópica del intestino a través del tumor y la invasión continua del tumor a través de áreas de inflamación a la superficie del peritoneo visceral).
T4b	El tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras.

Ganglios linfáticos regionales (N)

Nx	Ganglios linfáticos regionales no evaluables.
N0	No ganglios linfáticos regionales.
N1	1 a 3 ganglios linfáticos positivos (tumor en ganglios linfáticos ≥ 0.2 mm), o cualquier número de depósitos y todos los ganglios identificables son negativos.
N1a	Metástasis en un ganglio linfático regional.
N1b	Metástasis en 2-3 ganglios linfáticos regionales.
N1c	Depósitos de tumor en la subserosa, mesenterio o tejidos pericólicos o perirrectales no peritonizados, sin metástasis a ganglios regionales.
N2	4 o más ganglios linfáticos son positivos.
N2a	Metástasis en 4-6 ganglios linfáticos regionales.
N2b	Metástasis en siete a más ganglios linfáticos regionales.

Metástasis (M)

M0	No metástasis a distancia por imágenes, no evidencia de tumor en sitio distante u otros órganos.
M1	Metástasis en 1 o más sitios a distancia u órganos o metástasis peritoneal.

M1a	Metástasis limitada a un órgano o sitio (por ejemplo: hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional) sin metástasis peritoneal.
M1b	Metástasis en 2 o más sitios u órganos identificados sin metástasis peritoneal.
M1c	Metástasis solo a la superficie peritoneal o con otro sitio o metástasis orgánica.

Estadaje:

Estadio 0	Tis,N0,M0
Estadio I	T1,N0,M0 / T2,N0,M0
Estadio IIA	T3,N0,M0
Estadio IIB	T4a,N0,M0
Estadio IIC	T4b,N0,M0
Estadio IIIA	T1-T2,N1-N1c,M0 / T1,N2a,M0
Estadio IIIB	T3-T4a,N1/N1c,M0 / T2-T3,N2a,M0 / T1-T2, N2b,M0
Estadio IIIC	T4a,N2a,M0 / T3-T4a,N2b,M0 / T4b,N1-N2,M0
Estadio IVA	T1-T4,N1-N2,M1a
Estadio IVB	T1-T4,N1-N2,M1b
Estadio IVC	T1-T4,N1-N2,M1c

La revisión 8ª edición de la clasificación TNM introdujo M1c para indicar la carcinomatosis peritoneal con o sin metástasis a órganos viscerales. Además, se considerará a las micrometástasis ganglionares (< 0.2 mm de diámetro) como metástasis positivas dado que han demostrado ser también un factor de mal pronóstico.

7.5 Clasificación del cáncer de colon

7.5.1 Clasificación histopatológica del pólipo colónico invasivo (PCi)

El pólipo maligno se define como aquel que presenta células malignas que invaden la submucosa (pT1). Por el contrario los pólipos clasificados como carcinoma in situ son aquellos que no han penetrado la submucosa y por ende no son capaces de dar enfermedad metastásica ganglionar (149).

El PCi invade la muscularis mucosae y la submucosa, el nivel de invasión en el pólipo es un factor crítico, ya que se correlaciona con el riesgo de metástasis ganglionar. Se ha descrito factores histopatológicos favorables como lesiones T1, grado histológico 1 o 2, ausencia de invasión linfovascular y márgenes de resección negativo (150).

Se ha demostrado que esta profundidad de invasión se correlaciona con el riesgo de metástasis a los ganglios linfáticos. Haggitt y cols. (151,152) describieron un sistema de clasificación para pólipos pediculados con niveles de invasión que van de 0 a 4:

- Las lesiones de nivel 0 son los carcinomas in situ o carcinomas intramucosos. Estas lesiones no son invasivas y, por lo tanto, se comportan como adenomas benignos debido a la ausencia de linfáticos en la capa de la mucosa.
- Las lesiones de nivel 1 se caracterizan por carcinoma que invade la mucosa muscular en la submucosa y están estrictamente limitadas a la cabeza del pólipo.
- Las lesiones de nivel 2 son los carcinomas que invaden el cuello del pólipo.
- Las lesiones de nivel 3 se caracteriza por la invasión del carcinoma en el tallo del pólipo.
- Las lesiones de nivel 4 se caracteriza por la invasión del adenocarcinoma en la pared del intestino, debajo del tallo del pólipo y se limita a la submucosa.

Los pólipos sésiles no contienen tallos, y se consideran equivalentes a un pólipo pediculado de nivel 4 con respecto a su incidencia de metástasis a los ganglios linfáticos.

Debido a la falta de caracterización de las lesiones sésiles en la clasificación de Haggitt y al reconocimiento de que el riesgo de metástasis a los ganglios linfáticos en cada lesión de nivel 4 no es el mismo, Kudo (153) clasificó estas lesiones en tres niveles:

- Lesiones Sm1 muestran invasión en el tercio superior de la submucosa.
- Lesiones con invasión Sm2 muestran invasión en el tercio medio de la submucosa.
- Lesiones con invasión Sm3 muestran invasión en el tercio inferior de la submucosa.

7.5.2 Clasificación histológica del cáncer de colon

La clasificación histológica del CCR comprende los tumores epiteliales y los no epiteliales, según la OMS, 2010 (154):

Tabla N° 10: Clasificación histológica del cáncer de colon, OMS, 2010

Tumores epiteliales
<p>Carcinomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adenocarcinoma - Adenocarcinoma mucinoso - Carcinoma de células en anillo de sello - Carcinoma de células pequeñas - Carcinoma adenoescamoso - Carcinoma medular - Carcinoma indiferenciado <p>Carcinoides:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Célula enterocromafina (neoplasia secretora de serotonina) - Célula L (péptido similar al glucagón y tumor secretor del péptido YY pancreático) - Otros
Tumores no epiteliales
<p>Tumores GIST Leiomiosarcoma Angiosarcoma Sarcoma de Kaposi Melanoma Linfomas Otros</p>
Fuente: Clasificación OMS, 2010 (154).

7.5.3 Clasificación molecular del cáncer de colon

Con el objetivo de resolver las inconsistencias entre las clasificaciones de CCR basadas en la expresión genética y facilitar la traducción clínica, se formó un consorcio internacional (155), dedicado al intercambio y análisis de datos a gran escala entre grupos de expertos. Se evidenció seis sistemas de clasificación independientes que se unen en cuatro subtipos moleculares consensuales (CMS, por sus siglas en inglés) con características distintivas:

- CMS1 (Inestabilidad de microsatélites inmunes, 14%): Hipermutación, microsatélite inestable y fuerte activación inmune
- CMS2 (Canónico, 37%): Epitelial, inestabilidad cromosómica y con marcada activación de la señalización WNT y MYC
- CMS3 (Metabolismo, 13%): Epitelial y evidente desregulación metabólica.
- CMS4 (mesenquimal, 23%): Prominente activación del factor de crecimiento transformante β , invasión estromal y angiogénesis.

Se considera que los grupos de CMS son el sistema de clasificación más robusto actualmente disponible para CCR, con interpretabilidad biológica clara y base para futuras estratificaciones clínicas y sub-tipo de intervenciones focalizadas. Sin embargo, esta clasificación aún no está recomendada para la toma de decisiones en la práctica clínica (156).

7.6 Manejo según nivel de complejidad y capacidad resolutive

7.6.1 Manejo multidisciplinario del Cáncer de colon

A. Principios quirúrgicos

La mayor parte de las neoplasias malignas de colon son adenocarcinomas y la resección quirúrgica (colectomía con escisión mesocólica completa con o sin ligadura vascular completa) es el único tratamiento curativo (158).

Consideraciones generales

El objetivo de la Colectomía es la remoción completa del tumor, de los pedículos vasculares principales, y del drenaje vascular linfático del segmento colónico afectado. La resección en bloque de las estructuras contiguas esta indicado cuando existe infiltración o compromiso por el tumor de un órgano o estructura potencialmente resecable. Por otro lado, una colectomía subtotal consiste en la remoción entera del colon retroperitoneal.

- Colectomía abierta o laparoscópica

Metanálisis han demostrado que la laparoscopia brinda una recuperación más rápida sin impacto negativo en la recurrencia o sobrevida comparado con la colectomía abierta (159,160).

Un estudio de 12 849 pacientes que fueron sometidos a colectomía, los pacientes con estadios III sometidos a laparoscopia recibieron quimioterapia adyuvante con mayor frecuencia, comparado con colectomía abierta (72% vs 67%) y la laparoscopia ha sido asociada con menor tasa de complicaciones y recuperación postoperatoria más rápida (161).

- Márgenes de resección

Los márgenes de resección distal y proximal deberían ser al menos de 5 cm del tumor (162). Estos márgenes deberían permitir una adecuada resección del segmento intestinal comprometido con su irrigación vascular y drenaje linfático asociado.

Un margen radial positivo confiere un mal pronóstico tanto en sobrevida global (HR 3.39, IC 95%, 2.41-4.77) y sobrevida libre de progresión (HR 3.39, IC 95%, 2.41-4.77) (163).

- **Linfadenectomía regional**

La linfadenectomía regional provee información pronóstica y guía el manejo post operatorio.

La escisión mesocólica completa incluye la remoción en bloque del tumor y del mesenterio asociado, de la misma forma, la ligadura de los vasos mesentéricos cerca a su origen es una parte integral de la escisión mesocólica completa. Además, esta escisión incluye los ganglios linfáticos regionales ubicados a lo largo de los vasos mesentéricos y de las arcos vasculares, así como todo lo adyacente al borde mesocolico (164).

La resección linfática D3 es equivalente a la escisión mesocólica completa con ligadura vascular central (indicada en estados unidos y europa) (165).

Finalmente, como se mencionó líneas arriba, la cantidad mínima adecuada de ganglios resecados para un correcto estadiaje es de 12 (162,166).

- **Rol de la ooforectomía**

La metástasis ovárica aislada ocurre aproximadamente en el 1% de la mujeres con cáncer de colon, ambos al tiempo del diagnóstico y como un sitio de enfermedad metacrónica (167). La metástasis ovárica representa un factor de mal pronóstico; sin embargo, la resección completa de la metástasis aislada puede mejorar la sobrevida. Por otro lado, la ooforectomía profiláctica, no está recomendado durante la resección primaria del cáncer de colon.

Manejo quirúrgico según localización del tumor Colon derecho o región cecal

La hemicolectomía derecha es usualmente indicada para los tumores del ciego y del colons ascendente y para algunas neoplasias ubicadas en la flexura hepática. La hemicolectomía derecha consiste en la remoción de una porción de íleon distal, el ciego, colon ascendente y porción del colon transverso ubicado a la derecha de la arteria cólica media.

- **Colon transverso**

Los tumores ubicados en el colon transverso son infrecuentes, por lo que la colectomía transversa es poco indicada.

La colectomía transversa remueve el colon transverso, sin embargo, ya que los tumores se encuentran generalmente en el lado derecho o izquierdo de la línea media, lo que se suele realizar es una colectomía izquierda o derecha extendida con el objetivo de lograr una adecuada linfadenectomía. Un estudio coreano, retrospectivo evaluó 1066 pacientes con cáncer de colon transverso, el 70.4, 11.9 y 17.7% de los pacientes fueron sometidos a colectomía derecha extendida,

transversa o izquierda extendida; y no se observó diferencias significativas en la SLP y SG posterior a colectomía transversa de la derecha o izquierda extendida (168).

- **Colon izquierdo**

La hemicolectomía izquierda está indicada en tumores del colon transverso distal y descendente y en casos seleccionados de cáncer de colon del sigmoides proximal. La colectomía segmentaria puede ser realizada siempre que se garantee márgenes de resección y linfadenectomía adecuada.

La colectomía izquierda remueve el colon transverso ubicado a la izquierda de la arteria cólica media, colon izquierdo y colon sigmoides y recto superior.

- **Colon sigmoides**

Para cáncer colon sigmoides, la sigmoidectomía es apropiada. La sigmoidectomía remueve el colon sigmoide.

Manejo quirúrgico del CCR localmente avanzado

Aproximadamente, el 10% de los pacientes con CCR tienen invasión de órganos adyacentes o adherencias inflamatorias que involucran estructuras vecinas. La resección en bloque de las estructuras contiguas está indicado si hay compromiso o infiltración tumoral dentro de cualquier órgano, la recomendación para estos tipos de tumores, generalmente T4, es realizar resección multivisceral con márgenes negativos en las estructuras adyacentes (162,169).

Manejo quirúrgico de la enfermedad metastásica hepática

La resección de la metástasis hepática debe ser el tratamiento de elección de la metástasis hepática resecable de cáncer de colon (172). La resección completa debe ser factible basado en la posición anatómica y la extensión de la enfermedad, preservando una adecuada función hepática (173).

El tumor primario debe ser resecado en forma curativa (R0); no debería existir enfermedad extrahepática irreseccable, no se recomienda algún plan quirúrgico de citorreducción menor a R0 (173,174). Los pacientes con enfermedad metastásica y un tumor primario resecables, ambos deberían tener cirugía de resección con intención curativa. Este procedimiento puede ser realizado en un acto quirúrgico o por etapas, dependiendo de la complejidad de la hepatectomía o colectomía, comorbilidades y experticia del cirujano.

En pacientes con enfermedad metastásica hepática no óptimamente resecable, esto basado en el remanente hepático insuficiente, podría utilizarse embolización venosa portal o resección hepática por etapas (175).

En el paciente con cáncer colorrectal metastásico sincrónico hepático, se han establecido 4 escenarios clínicos:

- **CCR asintomático con metástasis hepáticas resecables.**

Este es el escenario clínico más favorable. Los datos de la Liver Met Survey muestran que, independientemente de la situación del tumor primario, la cirugía del tumor primario y de las metástasis hepáticas al mismo momento se asocia con una peor sobrevida global a los 5 años (40%) en comparación con la resección de las

metástasis hepáticas de inicio (47%) o la cirugía del tumor primario de inicio (44%). Sin embargo The Liver Met Survey muestra que la supervivencia a los 5 años no es mejor con quimioterapia neoadyuvante que la cirugía del tumor primario (42% vs 47%), esto es válido para tumores primarios colorrectales sin compromiso extenso.

Es por ello que estos pacientes pueden recibir cuatro a seis ciclos de quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía simultánea en el caso de enfermedad hepática limitada y un tumor primario fácil de reseccionar o en dos tiempos para otros pacientes; a menos que sea fácil la cirugía del tumor primario y la metástasis hepática al mismo tiempo (176,177) (178).

- **CCR es asintomático con metástasis hepática irresecables.**

Tradicionalmente se han manejado con resección del tumor primario seguido de quimioterapia y luego cirugía de la metástasis cuando se logra resecabilidad. Sin embargo con el advenimiento de nuevas drogas, hoy en día el paciente recibe quimioterapia neoadyuvante asociada a agentes biológicos con el objetivo de lograr resecabilidad en el marco de una enfermedad potencialmente resecable. Si las metástasis hepáticas se vuelven resecables, se recomienda la cirugía con abordaje reverso (primero hígado) (178).

- **CCR sintomático con metástasis hepática resecables y CCR sintomático con metástasis hepática irresecable.**

Tienen un manejo bastante similar. Este grupo de pacientes debutan con hemorragia, obstrucción intestinal o perforación y la intención es manejo del cuadro agudo y hacer resecables las metástasis hepáticas. En el caso de pacientes con sangrado activo se indica soporte transfusional y quimioterapia neoadyuvante, y en el caso de pacientes que presentan obstrucción o perforación la primera opción es cirugía del tumor primario, seguido de quimioterapia con intención de reseccionar posteriormente las metástasis hepáticas (179,180).

Manejo quirúrgico de la enfermedad metastásica pulmonar

La metástasis pulmonar algunas veces ocurre a nivel pulmonar (181). El manejo de la metástasis hepática puede aplicarse para la metástasis pulmonar (182–184); sin embargo, la resección hepática y pulmonar de la enfermedad metastásica resecable, ha sido indicado en casos muy seleccionados (185).

La resección completa basada en la localización anatómica y la extensión de la enfermedad, con preservación de una adecuada función pulmonar es necesario (186). El tumor primario debe ser reseccionado en forma curativa (R0). Los pacientes con enfermedad metastásica sincrónica pueden ser reseccionados en forma simultánea o por etapas (187).

Manejo quirúrgico de la enfermedad metastásica colónica

La colectomía subtotal o total abdominal está indicada si hay una neoplasia sincrónica del colon derecho e izquierdo. Para pacientes con cáncer colorrectal no polipósico que presentan cáncer colon, la colectomía abdominal total con histerectomía y salpingooforectomía en mujeres es el procedimiento de elección. Por otro lado, la colectomía abdominal total está indicado en pacientes seleccionados con poliposis adenomatosa familiar y poliposis asociada a MUTYH.

Manejo quirúrgico de la recurrencia locorregional

La recurrencia locoregional, constituye el 10-20% de las recurrencias (148,188). La recurrencia locorregional puede ser categorizada en 4 tipos: perianatomosica (enfermedad mural), mesentérica (enfermedad nodal ganglionar), retroperitoneal (metástasis suelta, enfermedad nodal distante o enfermedad nodal transmural residual) y peritoneal; siendo la más prevalente la recurrencia perianastomosica (36%), seguida de la peritoneal (16%), mesentérica (15%), y retroperitoneal (12%); la recurrencia en 2 sitios se observa en 21% de los casos (189,190).

La cirugía de resección completa (R0) es el objetivo del tratamiento, ya que ha demostrado repercutir en la sobrevida. Un estudio mostró que los pacientes que tuvieron R0, presentaron una SG a 5 años de 58% con una mediana de 66 meses; aquellos que tuvieron una resección incompleta con enfermedad residual microscópica (R1) o macroscópica (R2), alcanzaron sólo una mediana de sobrevida de 25 meses y 22 meses, respectivamente (191).

Manejo quirúrgico paliativo

Los métodos de paliación quirúrgica en pacientes con CCR con enfermedad metastásica incurable son:

- Resección tumoral y anastomosis primaria.
- Pacientes que puedan tolerar un procedimiento intraabdominal, el procedimiento óptimo sería la resección con anastomosis primaria; sin embargo, este procedimiento no se puede realizar en todos los casos de enfermedad extensa o con compromiso de estructuras adyacentes o por comorbilidades serias.
- Colostomía final divergente con fístula mucosa.
- Procedimiento de Bypass.
- Para CCR irresecable con obstrucción, la creación de un bypass entre el intestino delgado y el colon, distal a la obstrucción pueden ser indicados. Sin embargo, si el paciente tiene una válvula ileocecal competente, existe la posibilidad de distensión del segmento con bypass y obstrucción eventual por acumulación de secreciones en el colon desviado.

B. Principios de radioterapia

Aunque el rol de la radioterapia tiene un lugar central, en cáncer colon, debe considerarse en casos reducidos, debido a la diferencia anatómica y biológica del cáncer colon.

Un estudio retrospectivo, en pacientes con cáncer de colon T4N0 o T4N1, presentaron 30%-50% de tasa de recurrencia local y el 10% presentó recurrencia local aislada (192). Otros estudios han mostrado que quimiorradiación posoperatoria la SLP y la tasa de recurrencia local (193,194).

Las indicaciones de quimiorradiación posoperatoria en cáncer de colon son: la extensión tumoral a órganos circundantes y perforación tumoral al peritoneo visceral (T4). El rol de la radioterapia en forma adyuvante en tumores T3 resecados, no está bien definido, pero puede tener un pequeño beneficio en pacientes con compromiso tumoral extramural y/o nodos linfáticos positivos, basado en los patrones de recurrencia en pacientes no tratados (192).

Los siguientes principios del tratamiento con radioterapia han sido tomados de la GPC NCCN de cáncer de colon versión 2.2017.

Radioterapia convencional

- El tratamiento de radioterapia debe incluir al tumor y al lecho tumoral, el cual debería ser delimitado mediante imágenes radiológicas prequirúrgicas y/o por clips quirúrgicos.
- Los campos múltiples de radioterapia deberían ser utilizados (generalmente técnica de 3 o 4 campos). El posicionamiento y otras técnicas que disminuyen el volumen de exposición del intestino delgado deben ser incentivados.
- Debe considerarse boost para márgenes cercanos al tumor o positivos.
- Radioterapia neoadyuvante concurrente con quimioterapia basada en 5-FU puede ser considerado en cáncer de colon T4 irresecable no metastásico, con el objetivo de hacerlo resecable.
- En pacientes con metástasis hepática y pulmonar de número limitado, puede considerarse radioterapia en el sitio de la metástasis, en pacientes muy seleccionados. La radioterapia no debe ser usada en el sitio de resección quirúrgica.
- Dosis de Radioterapia (RT de curso prolongado): Dosis de 45-50 Gy en 25-28 fracciones deben ser administrados a la pelvis.
 - La dosis de RT neoadyuvante debe considerar 45 Gy y boost al lecho tumoral de 5.4 Gy en 3 fracciones con 2 cm de margen.
 - La dosis de RT adyuvante debe considerar 45 Gy y boost al lecho tumoral de 5.4-9.0 Gy en 3-5 fracciones.
- Dosis de Radioterapia de Curso Corto: 25 Gy en 5 fracciones y la cirugía debe ser realizada a 1 o 2 semanas de completada la terapia. Dosis límite para Órganos de riesgo: Vejiga: Dosis máxima < 50 Gy. Cabezas femorales: Dosis máxima < 50 Gy. Intestino delgado: Dosis máxima 45 Gy.
- Para neoplasia irresecables, dosis mayores de 54 Gy pueden ser necesarios, si es técnicamente posible.
- La radioterapia no debe reemplazar la cirugía de resección.

Radioterapia de intensidad modulada

- La terapia de radiación de intensidad modulada y la radioterapia estereotáxica corporal deben ser utilizadas en situaciones clínicas especiales tales como re-irradiación en pacientes previamente tratados con enfermedad recurrente o en sitios anatómicos únicos, en el contexto de enfermedad oligometastásica.

Radioterapia Intraoperatoria (RIO)

- Si está disponible, debe considerarse en tumores T4 o recurrentes.
- La dosis recomendada de RIO es 1.000-1.250 cGy en R0 y 1.500-2.000 cGy en R1. Si la RIO no está disponible, 10-20 Gy en campo externo y/o braquiterapia en un volumen limitado, debe ser considerado prontamente después de la cirugía, previo a quimioterapia adyuvante.

C. Principios de tratamiento sistémico

Uno de los pilares del manejo del cáncer colorrectal es el tratamiento sistémico, término que incluye quimioterapia y terapia biológica.

El manejo sistémico del cáncer de colon metastásico involucra una variedad de drogas activas que difieren además en su mecanismo de acción (195–198):

- Quimioterapia: 5-FU/Leucovorina, Irinotecan, Capecitabina, Oxaliplatino.

- Terapia anti VEGF: Bevacizumab, Ramucirumab.
- Terapia anti EGFR: Cetuximab, Panitumumab.
- Terapia TKI: Regorafenib.
- Inmunoterapia: Nivolumab y Pembrolizumab.

Las terapias sistémicas aprobadas para cáncer colorrectal son múltiples y poseen diferentes mecanismos de acción, a continuación en la tabla N^a 12, se mencionan las principales terapias sistémicas y sus mecanismos de acción e indicaciones.

Tabla N 11: Terapia sistémica para CCR: Mecanismo de acción e indicaciones.

Terapia	Mecanismo de acción	Indicaciones
5 - FU	Bloquea la enzima timidilato sintasa (TS), el cual es esencial para la síntesis del DNA.	Uso múltiple en combinación con varios agentes, ambos en el set adyuvante (postoperatorio) y el set metastásico.
Capecitabina	Prodroga que bloquea la enzima TS.	
Oxaliplatino	Inhibe la replicación y transcripción del DNA, formando enlaces cruzados con el ADN inter e intracatenarios.	Usado solo o en combinación con 5-FU/LV (FOLFOX) en el set adyuvante (postoperatorio) y el set metastásico.
Irinotecan	Inhibe la topoisomerasa I, una enzima que facilita el desenrollamiento y enrollamiento del ADN durante la replicación.	Usado solo o en combinación con 5-FU/LV (FOLFIRI) en el set metastásico.
Bevacizumab	Anticuerpo monoclonal que se une al ligando VEGF	Usado en combinación con FOLFOX o FOLFIRI en el set metastásico.
Cetuximab	Anticuerpo monoclonal quimérico que se une al EGFR, bloqueando su sitio de unión.	Usado con Irinotecan o como un agente único en el set metastásico.
Panitumumab	Anticuerpo monoclonal completamente humanizado, que bloquea su sitio de unión.	Usado como agente único y en el set metastásico
Nivolumab	Es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2.	Como monoterapia está indicado para el tratamiento de tumores con deficiencia de los genes reparadores del DNA o con alta inestabilidad microsatelital.
Pembrolizumab	Es un anticuerpo, que se une al receptor de la muerte programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de las células T que se ha demostrado que está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T.	

Tratamiento sistémico adyuvante

Convencionalmente se ha evaluado la eficacia de 6 cursos de tratamiento adyuvante; sin embargo, con los resultados del estudio IDEA, este estándar está cambiando. En ese

sentido, en los pacientes con cáncer de colon T 1-3, N1 (estadio clínico III de bajo riesgo), la administración de CAPEOX adyuvante por 3 meses no es inferior a CAPEOX por 6 meses en la sobrevida libre de enfermedad; no sucede lo mismo con FOLFOX por 3 meses vs 6 meses, donde no se ha demostrado la no inferioridad de la administración más corta (199).

En pacientes con tumores T4, N1-2 o cualquier T, N2 (estadio clínico III de alto riesgo), 3 meses de FOLFOX es inferior a 6 meses en términos de sobrevida libre de enfermedad; mientras que, CAPEOX por 3 meses no es inferior a CAPEOX por 6 meses. La tasa de neuropatía grado 3 es menor en los pacientes que reciben tratamiento por 3 meses o 6 meses (3% vs 16% para FOLFOX; 3% vs 9% para CAPEOX) (199).

Tratamiento sistémico de la enfermedad metastásica

Aproximadamente el 50-60% de los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal desarrollan enfermedad metastásica (181,200), y el 80 a 90% desarrollan enfermedad hepática irresecable (201,202).

La enfermedad metastásica que se desarrolla con más frecuencia es la metacrónica después del tratamiento para enfermedad regional, siendo el hígado el lugar más frecuente afectado (174). Sin embargo, el 20-34% de los pacientes con cáncer colorrectal presentan metástasis sincrónica (definida como la metástasis que aparece hasta los 6 meses del diagnóstico de cáncer de colon) (203). La evidencia muestra que la metástasis metacrónica hepática es asociada con un estado de enfermedad más diseminado y peor pronóstico que los que desarrollan metástasis metacrónica (204).

El grupo de expertos de NCCN, recomienda que el tratamiento sistémico de los pacientes con cáncer colon metastásico debe ser administrado como tratamiento perioperatorio en un periodo de 6 meses. Aunque, la terapia sistémica puede ser administrada antes, entre y después de la resección, la duración total del tratamiento no debe exceder los 6 meses (205).

La primera línea de tratamiento consiste en la combinación de drogas activas como derivados de 5-FU con Irinotecan (206–208) u Oxaliplatino (209–211) asociado o no a terapia biológica (212) y que difieren en su indicación según el paciente se encuentre apto o no a una terapia intensa.

La elección de la terapia se basa en los objetivos del tratamiento (potencialmente resecable, resecable o irresecable), el performance status del paciente, la terapia previa así como la duración del tratamiento recibido, el perfil mutacional del tumor (Ej: KRAS wild type o mutado) y los diferentes perfiles de toxicidad de las drogas activas.

En pacientes con cáncer de colon metastásico que no califican de inicio a terapia sistémica intensa se debe de brindar otras opciones como monoterapia y/o terapia de soporte. En el caso que mejore su condición (performance status, comorbilidad, estado nutricional, etcetera) se deberá reevaluar la posibilidad de brindarle una terapia intensa basado en dupletas o tripletas.

La óptima secuencia de tratamiento y recepción permanece no clara. Los pacientes con enfermedad resecable pueden ser sometidos a cirugía de resección y continuar con tratamiento adyuvante (213,214); por ejemplo, en pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónica o metacrónica a nivel pulmonar y/o hepática con cirugía R0 del primario y de la metástasis expuestos o no a quimioterapia, se recomienda dar tratamiento adyuvante con algún esquema que combine un derivado del 5-FU y Oxaliplatino. Así también, se puede utilizar tratamiento neoadyuvante y luego postoperatorio.

Dentro de los potenciales ventajas del tratamiento perioperatorio se citan: el manejo temprano de la enfermedad micrometastásica, determinación de la respuesta a la terapia y evitar la terapia local. La principal desventaja incluye la pérdida de la oportunidad de la cirugía (215,216).

Las recomendaciones sobre el tratamiento sistémico en los diferentes escenarios así como la evidencia científica que lo avalan, se mencionan en el apartado N° 7.6.2

D. Procedimientos quirúrgicos y/o de Intervencionismo en enfermedad metastásica

Colocación de stent

La colocación de stent metálico es una oportunidad para lograr una cirugía con anastomosis primaria posterior a la descompresión. Pacientes con CCR sin descompresión, estos pacientes son sometidos a resecciones quirúrgicas con ostomía, seguido por una segunda operación con reanastomosis (217).

Esta técnica tiene una tasa de éxito de 97.8% y la tasa de éxito clínico es de 94.7% como puente para cirugía (218). Por lo tanto, con el propósito de servir como puente a la cirugía, la colocación de stent, tiene varias ventajas sobre la cirugía de emergencia, como por ejemplo: la estabilización clínica, el tratamiento completo de estadificación, la conversión de cirugía de emergencia a electiva, cirugía de una etapa con anastomosis primaria y abordaje laparoscópico.

Citorreducción agresiva y quimioterapia intraperitoneal para carcinomatosis peritoneal

Aproximadamente el 17% de los pacientes con cáncer colorrectal presentan carcinomatosis peritoneal, y el 2% presenta sólo compromiso peritoneal como sitio de metástasis y el objetivo de tratamiento en ellos es únicamente paliativo (219).

Varios análisis retrospectivos han abordado el papel de la cirugía citorreductora y la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica perioperatoria (HIPEC) para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal sin metástasis extra-abdominales.

En un único ensayo controlado aleatorizado, 105 pacientes recibieron tratamiento estándar (5-FU/LV con o sin cirugía paliativa) o se sometieron a cirugía citorreductora agresiva e HIPEC con mitomicina C, 33 de 47 pacientes recibieron 5-FU/LV postoperatorio. La SG fue de 12.6 meses en el brazo estándar y de 22.3 meses en el brazo de HIPEC ($p=0.032$). Sin embargo, la morbilidad relacionada con el tratamiento fue alta y la mortalidad fue del 8% en el grupo HIPEC (220).

Definitivamente, la morbilidad y la mortalidad están asociadas con HIPEC, y esto se vio en un metaanálisis de 2 ensayos controlados aleatorios y otros 12 estudios que encontraron tasas de morbilidad que variaron entre 23% y 44% y una mortalidad que varió de 0 a 12% (221). Por tanto se recomienda la citorreducción agresiva y quimioterapia intraperitoneal para carcinomatosis en pacientes en los que se pueda asegurar un R0.

Terapias ablativas para manejo de la metástasis

Los procedimientos ablativos pueden reemplazar o ser adicionados a los pacientes con oligometástasis hepáticas o pulmonares. El estándar del manejo del paciente con cáncer de recto metastásico es la cirugía, si esta no es posible la ablación guiada por imagen o la radioterapia estereotáctica ablativa son opciones razonables (222), (222,223), (224).

Un metanálisis de 90 estudios concluyeron que la infusión hepática arterial (HAI), la radioembolización y la quimioembolización arterial transcatéter (TACE) son similares en eficacia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico hepático (224,225).

Infusión arterial hepática (HAI)

La colocación de un port arterial hepático o de una bomba implantable durante la intervención quirúrgica en las resecciones hepáticas con posterior infusión de quimioterapia dirigida a las metástasis hepáticas a través de la arteria hepática es una opción en el tratamiento local.

En un estudio randomizado de pacientes con cáncer colorrectal metastásico hepático sometidos a resecciones hepáticas, la administración de floxuridina y dexametasona mediante HAI más 5-FU con o sin leucovorina EV con respecto a la quimioterapia sistémica sola, demostró ser superior en sobrevida libre de enfermedad hepática a los 2 años (226).

Otros ensayos clínicos han demostrado una mejora significativa en la respuesta y el tiempo a la progresión de la enfermedad hepática cuando la HAI ha sido comparada con la quimioterapia sistémica, aunque la mayoría de estudios, no mostró un beneficio en las tasas de sobrevida (227).

Algunos estudios sugieren que la HAI puede ser útil en la conversión de los pacientes de un cáncer metastásico irresecable a resecable (228,229). Por tanto, se conocen los beneficios de esta técnica, sin embargo existen limitaciones para el uso de la HAI que incluyen la toxicidad biliar y el requisito de experiencia en esta técnica específica (227).

Terapia embólica arterial dirigida (TACE)

TACE implica el cateterismo de la arteria hepática para administrar quimioterapia de manera local y así ocluir los vasos sanguíneos (230). Un ensayo aleatorizado utilizó TACE para suministrar perlas de irinotecan en dilución (DEBIRI) versus FOLFIRI endovenoso, la técnica TACE mostró un beneficio en SG (22 vs 15 meses) (231).

En un reciente estudio que randomizó 30 pacientes con metástasis hepáticas irresecables que recibieron FOLFOX/Bevacizumab/DEBIRI y 30 que solo recibieron FOLFOX/Bevacizumab, DEBIRI mejoró la tasa de respuesta objetiva (75% vs 54% a los 2 meses) (232).

Radiación dirigida al Hígado o Pulmón

La radioterapia local incluye radioterapia externa estereotáxica (RTEE) o radioembolización arterial con microesferas (233)(232,234)(235). La RTEE en el lugar de la metástasis puede ser considerado en pacientes con un número limitado de metástasis en el pulmón o hígado o en pacientes sintomáticos, sin embargo ésta nunca debe sustituir a la cirugía.

Las técnicas de RTEE incluyen Radioterapia estereotáxica corporal (RTEC) y radioterapia de intensidad modulada (RTIM), las cuales utilizan imágenes computarizadas para irradiar el sitio del tumor y disminuir la toxicidad en el tejido normal (236)(237)(238)(239).

En cuanto a la radioembolización, un estudio prospectivo fase III con 44 pacientes mostró que la radioembolización combinada con quimioterapia puede alargar el tiempo de progresión al tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico hepático (2.1 vs 4.5 meses) (240). En otro estudio prospectivo multicéntrico fase II, se encontró una mediana

de SLP de 2,9 meses para el tratamiento de las metástasis hepáticas con radioembolización Itrio-90 en pacientes refractarios al tratamiento estándar (241).

Ablación tumoral

A pesar que la resección es el manejo estándar para el tratamiento local de las metástasis resecables, los pacientes con oligometástasis hepáticas o pulmonares pueden ser considerados para terapia ablativa. Las técnicas ablativas incluyen ablación por radiofrecuencia (RFA), ablación por microondas, crioblación, inyección percutánea con etanol y electrofulguración.

Un estudio reciente randomizó a 119 pacientes a tratamiento sistémico o tratamiento sistémico con RFA con o sin resección, éste no encontró diferencias significativas en SG, pero el grupo que usó RFA obtuvo una mejora en la SLP a los 3 años (27.6% vs 10.6%) (239).

Un pequeño número de estudios retrospectivos han comparado la RFA y la resección en el manejo de las metástasis hepáticas y pulmonares y muchos de ellos han demostrado que la RFA es inferior a la resección en cuanto a tasas de recurrencia local y SG a los 5 años (242), es por ello que se requieren más estudios acerca de los beneficios de la RFA, ya que éste puede proveer resultados aceptables en pacientes con metástasis pequeñas que puedan ser sometidas a tratamiento ablativo con suficientes márgenes (223,242).

E. Cuidados paliativos

La Academia Estadounidense de Hospicios y Medicina Paliativa ha definido la atención paliativa como una atención "centrada en aliviar el sufrimiento y promover la calidad de vida". Las principales preocupaciones son el manejo del dolor y los síntomas, el intercambio de información y la planificación anticipada del cuidado, el apoyo psicológico y espiritual así como la coordinación en el cuidado (243).

Desde el punto de vista del cirujano, la terapia se considera paliativa cuando la resección del tumor y/o su infiltración a órganos adyacentes, ya no es posible o aconsejable.

El interés en desarrollar la habilidad de proveer cuidados paliativos ha incrementado en la mayoría de especialidades oncológicas. Tal es así, que el Colegio Americano de Cirujanos ha incorporado el conocimiento de este campo dentro del programa de residentado médico (244)

Los cuidados paliativos pueden tomar una serie de formas e incluso pueden incluir una resección quirúrgica agresiva para aliviar los síntomas. Los pacientes con un estado funcional adecuado pero que experimentan incomodidad significativa por la enfermedad pueden beneficiarse de una resección quirúrgica agresiva, si así lo desean. Por el contrario, los pacientes con peor pronóstico pueden ser tratados de forma más adecuada mediante paliación no quirúrgica y posibilidad de referencia a un hospicio.

Las complicaciones mayormente reportadas en el CCR avanzado que amenazan la vida del paciente son obstrucción y perforación (245,246).

Obstrucción

La obstrucción es una de las complicaciones más frecuentemente reportadas y que requieren una rápida intervención; se encuentra presente en 10 a 26% de los pacientes con CCRm (247). Mayormente es secundario a un tumor ubicado en el lado izquierdo (sigmoide

y recto), debido a su menor diámetro y patrón de crecimiento tipo estenosante, aunque contrariamente los tumores ubicados en el recto tienen un menor número de casos (247).

El manejo varía según la ubicación del primario, siendo los tumores proximales más factibles de resección mientras que los tumores ubicados a nivel del colon sigmoide o recto (248), puede incluir además manejo con stent (249) y ablación por láser.

Colocación endorectal de stent metálico

Un estudio retrospectivo evaluó la colocación del stent metálico autoexpandible vía endoscópica en 26 pacientes con CCR. La ubicación de las lesiones fueron ángulo esplénico en dos, colon izquierdo en siete, colon sigmoides en ocho y en el recto en nueve pacientes. El stent se utilizó con fines paliativos en 7 pacientes y como un puente para cirugía electiva en 19 pacientes. En este grupo, el stent permitió la terapia perioperatoria y la preparación colónica seguido de anastomosis en un etapa. La colocación con éxito del stent se logró en 22 (85%) de 26 pacientes. La obstrucción colónica se resolvió a las 24 horas en 21 (95%) pacientes. Ocurrieron tres complicaciones menores como dos migraciones del stent y dolor anal (250).

Recanalización por láser

Un estudio retrospectivo con 219 pacientes con CCR distal fueron expuestos a terapia láser endoscópica paliativa. Los pacientes fueron asignados a tres subgrupos de acuerdo a los síntomas que predominaron: obstrucción, sangrado y otros (diarrea o tenesmo). El éxito en paliación se obtuvo en 198 pacientes (92%), con resultados similares en los tres grupos. La eficacia de la paliación en el tiempo, fue alcanzada en 160 pacientes (75%) del total. Sesenta y seis (65%) con obstrucción, 63 (82.9%) con sangrado y 21 (80.8%) con otros síntomas. Hubo una diferencia significativamente negativa de éxito en la paliación a largo plazo en los pacientes con obstrucción ($p=0.040$) y sangrado ($p=0.014$). Las complicaciones fueron perforación (4.1%), fístula (3.2%), absceso (1.7%) y sangrado (4.1%). La tasa de sobrevida al año fue de 44.4% y 20.4% a los dos años. Pero, hubieron cinco posibles muertes relacionadas al procedimiento (251).

Sangrado y otros síntomas invalidantes como dolor y tenesmo.

Aunque el sangrado no es una situación de emergencia, representa el principal síntoma de enfermedad avanzada. Dentro de los cuidados paliativos debemos considerar la resección quirúrgica en casos de hemorragia crónica, radioterapia, terapia láser, técnica de resección transanal y coagulación con argón plasma.

Radioterapia

Un estudio evaluó el rol paliativo de la RT en 80 pacientes con masa pélvica sintomática secundario a CCRm. Los síntomas al inicio fueron dolor (68 casos), sangrado (18 casos) y obstrucción (9 casos). La masa pélvica fue secundario a cáncer de recto en 58 pacientes (73%) y cáncer de colon en 22 pacientes (27%). La dosis total de radiación variaba en 8 - 60 Gy (mediana 36 Gy) con 1.8 - 8 Gy por fracción. Veintiuno (26%) fueron tratados con quimiorradioterapia. La paliación de los síntomas fue lograda en el 80% de los casos. Durante una mediana de seguimiento de 5 meses, 45% de los pacientes experimentaron reaparición de sus síntomas; la mediana de duración del control del dolor fue 5 meses. La mediana de sobrevida luego de RT fue 6 meses. En el análisis univariado, el único factor pronóstico significativo para la duración del control de los síntomas fue $BED \geq 40$ Gy ($p<0.05$), y la quimiorradioterapia fue un factor marginalmente significativo ($p=0.0644$). En el análisis multivariado, BED y quimiorradioterapia fueron factores pronósticos significativos para la duración del control de los síntomas ($p<0.05$) (252). La principal limitación de la RT

es el alto de riesgo de recurrencia en casi la mitad de los pacientes dentro de los seis meses, tal es así que está indicado en pacientes con una expectativa de vida corta.

Terapia láser

La tasa de éxito de la terapia láser en el manejo del sangrado en el CCR es de 73 a 97% (253). Debido a que la mediana de supervivencia libre de síntomas es superior a los 10 meses, está indicado en los pacientes con una expectativa de vida mayor.

Coagulación con argón plasma

El argón ionizado por electrodos determina una fulguración efectiva pero superficial del tejido neoplásico (normalmente menos de 3 mm de profundidad). Además, debido a la penetración limitada en el tejido neoplásico, las complicaciones que incluyen son la perforación colónica aunque son presumiblemente más bajas que las reportadas luego del láser Nd: YAG (254).

Todos los procedimientos no quirúrgicos (radioterapia, terapia con láser y argón plasma) no se deben considerar como excluyentes entre sí, sino como múltiples opciones que se utilizarán siempre que otras opciones hayan fallado.

7.6.2 Tratamiento del Cáncer de colon

A. Tratamiento del pólipo colónico asociado a cáncer invasivo (PCi)

1. En pacientes con pólipo colónico asociado a cáncer invasivo **se sugiere** marcar durante la colonoscopia el sitio del pólipo 48 horas antes del acto quirúrgico, como parte del abordaje del cáncer de colon. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio retrospectivo basado en la data del programa nacional Inglés de tamizaje de cáncer intestinal de pacientes sometidos a polipectomía entre 2008 al 2010. Evaluó un total de 165 pacientes sometidos a 269 polipectomías. La mediana de la edad fue 66 años y 66% fueron mujeres. La mediana del tamaño del pólipo fue 10.7 mm. Histológicamente, 81% fueron neoplásicos y 95% mostraron bajo grado y 5% mostraron displasia de alto grado. Ocho pacientes presentaron componente maligno invasivo dentro del pólipo. El riesgo de componente maligno invasivo dentro del pólipo fue 0.7% (1/143) con un tamaño de pólipo <10 mm, el riesgo se eleva a 2.4% con un tamaño de pólipo entre 10-19 mm y 13% con un pólipo >20 mm. Esta tendencia fue estadísticamente significativa (p=0.001). Cerca de 23% de los pacientes tuvieron marcaje del sitio del pólipo. La mediana de los pólipos marcados fue 21 mm (rango: 15-50 mm). Por consiguiente, el 25% de los pólipos malignos y 63% de los pólipos con alto grado de displasia no fueron marcados (255). La recomendación de este estudio fue que todos los pólipos mayores o iguales a 10 mm deben tener marcaje. Otro estudio retrospectivo, realizado en 21 pacientes con carcinomas colorrectales con lesiones localizadas preoperatoriamente con marcaje mediante endoscopia, mientras que en 26 pacientes se utilizó métodos convencionales. La visualización para la correcta resección de la tumoración fue mayor en el grupo con marcaje endoscópico (100% vs 80.8%, p=0.03). El tiempo operatorio y la pérdida sanguínea fue menor en el grupo con marcaje endoscópico. No se encontró diferencias respecto entre los grupos respecto a la peristalsis, reinicio de la ingesta oral, días del hospital y tasa de complicaciones post-operatorias. Este estudio concluyó que el marcaje endoscópico preoperatorio es una técnica segura y efectiva para la localización intraoperatoria de las neoplasias colorrectales avanzadas, mejorando los resultados de la laparoscopia (256).

2. En pacientes con pólipo pediculado asociado a cáncer invasivo completamente resecado endoscópicamente con características histológicas favorables y márgenes libres, **se recomienda** observación. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel 4/Grado C, SIGN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio retrospectivo evaluó 129 pacientes con CCR que surgieron de adenomas y cuya invasión fue hasta la submucosa de la pared colónica subyacente. Se analizó la ubicación, apariencia macroscópica (sésil vs. pediculado), tipo histológico del adenoma (tubular, vellosa o mixto), grado del carcinoma, nivel de invasión (0 - confinado a la mucosa, 1- cabeza, 2- cuello, 3-tallo y 4-submucosa de la pared colónica subyacente), invasión vascular y la escisión de los márgenes. Los pacientes fueron divididos en dos grupos con respecto a los eventos: adverso (muerte por carcinoma colorrectal, vivo con carcinoma colorrectal o ganglios positivos en colectomía), y favorable (ausencia de algún evento). Sesenta y tres pacientes fueron tratados con polipectomía endoscópica pasando a observación y 66 fueron sometidos a colectomía (de los cuales 21 pacientes tuvieron polipectomía previa); no hubo muertes operatorias. El seguimiento medio fue de 81 meses. Ninguno de los 65 pacientes con carcinoma confinado a la mucosa tuvo un resultado adverso, pero 8 de 64 pacientes con carcinoma invasivo sí presentaron efecto adverso. La invasión de nivel 4 ($p < 0.001$) y la ubicación rectal ($p = 0.025$) fueron los únicos factores pronósticos adversos estadísticamente significativos. Siete de 28 lesiones de nivel 4 y seis de 42 lesiones rectales tuvieron un resultado adverso; las lesiones de nivel 4 estaban sobrerrepresentadas en el recto (14 de 42, $p = 0.032$). La conclusión de este estudio fue que el nivel de invasión debe ser el principal factor para determinar el pronóstico y el tratamiento del carcinoma (polipectomía vs. polipectomía seguido de colectomía) que surge de un adenoma (152). Los pacientes con pólipos malignos resecaos pueden representar un subgrupo especial de pacientes que requieren vigilancia durante períodos más prolongados de lo que las pautas actuales recomiendan (257).

3. En pacientes con pólipo sésil asociado a cáncer invasivo completamente resecao endoscópicamente, con características histológicas favorables y márgenes libres, **se recomienda observación. (Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio de cohorte basado en los datos de un registro poblacional de casos de cáncer colorrectal y adenomas diagnosticados. Los residentes en el área fueron diagnosticados de adenoma colorrectal (pólipos adenomatosos de diferentes tipos histológicos, incluidos sétiles) ($n = 5779$). Después de una mediana de seguimiento de 7.7 años, 87 pacientes con cáncer colorrectal invasivo, mientras que 69 casos fueron los esperados. Comparado a la población general la tasa de incidencia estandarizada de cáncer colorrectal fue 1.26 (IC 95%, 1.01 - 1.56). El riesgo de cáncer colorrectal dependió de las características iniciales del adenoma, siendo 2.23 (IC 95%, 1.67 - 2.92) para los adenomas avanzados y 0.68 (IC 95%, 0.44-0.99) para adenomas no avanzados. En los casos de adenomas avanzado, la tasa de riesgo estandarizado fue 1.1 (IC 95%, 0.62 - 1.82) en pacientes con seguimiento endoscópico y 4.26 (IC 95%, 2.89 - 6.04) en los que no tuvieron seguimiento endoscópico. La probabilidad acumulada a 10 años de cáncer colorrectal fueron 2.05% (IC 95%, 1.14% - 3.64%) y 6.22% (IC 95%, 4.26% - 9.02%). Este estudio mostró que los pacientes sin características de adenomas avanzados tienen menor riesgo de cáncer colorrectal y además los pacientes con adenoma avanzado y seguimiento endoscópico presentan menor riesgo de CCR (258). Según la guía de la sociedad Europea de endoscopia gastrointestinal, las características de bajo riesgo son: 1-2 adenomas tubulares < 10 mm con displasia de bajo grado pólipos serrados < 10 mm y no evidencia de displasia (259).

4. En pacientes con pólipo sésil asociado a cáncer invasivo completamente resecao endoscópicamente y con características histológicas favorables y márgenes libres, **se sugiere** optar por manejo quirúrgico (colectomía con resección en bloque). **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio retrospectivo evaluó 82 pacientes con pólipos colónicos o rectal y adenocarcinoma invasivo tratados con solo polipectomía endoscópica. Siete de 34 pacientes (21%) con lesiones sétiles tuvieron resultados adversos, incluyendo 5 recurrencias locales y dos metástasis a distancia. Los eventos ocurrieron a los 4 y 68 meses luego de la polipectomía. Cuarenta y siete pólipos pediculados con invasión de la cabeza (nivel 1) o del tallo (nivel 3) y un pólipo con invasión de la base al tallo (nivel 4) no tuvieron evidencia de recurrencia local o signos de metástasis, 28 % de los pacientes tenían pólipos adenomatosos y 4% tenían

pólipos malignos durante los exámenes de seguimiento (rango, 3-119 meses, media 53 meses). Los hallazgos sugieren que los pólipos pediculados con invasión de la cabeza (nivel 1), el cuello (nivel 2) o el tallo (nivel 3) se pueden tratar de manera segura con una polipectomía completa siempre que el carcinoma no esté indiferenciado. Las lesiones sésiles y las lesiones pediculadas de nivel 4 deben tratarse en resección en bloque (260).

5. En pacientes con pólipo pediculado o sésil asociado a cáncer invasivo con espécimen fragmentado, márgenes difíciles de evaluar o características histológicas desfavorables, **se recomienda** manejo quirúrgico (colectomía con resección en bloque). **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio retrospectivo evaluó 650 colectomías laparoscópicas realizadas en un departamento de cirugía. Veintiocho pacientes presentaron pólipos sésiles, grandes o con transformación maligna. Los procedimientos quirúrgicos incluyeron 14 sigmoidectomías, 10 resecciones anteriores bajas, 3 hemicolectomías derecha y 1 colectomía izquierda. La ligadura central de los vasos y la disección linfática fue indicada en todos los pacientes. El principal resultado medible incluyó la tasa de conversión (11%), morbilidad (11%) y mortalidad (3.5%). La mediana de recuperación de la función intestinal fue 3.1 días, ingesta oral 1.4 días, ingesta de sólidos 2.5 días y la mediana de número de días de hospitalización fue 8 días. El componente maligno encontrado según la clasificación de DUKES fue in situ (n=4), A (n=15), B (n=4), C (n=4) y D (n=1). Durante el seguimiento dos pacientes desarrollaron metástasis hepática. La conclusión de este estudio fue que la colectomía laparoscópica es técnicamente posible y es un método efectivo para el tratamiento de los pólipos colorrectales con transformación maligna (261).

B. Tratamiento del cáncer de colon resecable sin obstrucción

6. En pacientes con cáncer de colon resecable sin obstrucción, **se recomienda** colectomía con resección en bloque. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio retrospectivo de CCR en el Hospital Virginia Mason dividió a los pacientes según estadiaje de Dukes B2 y C2 dentro de tres grupos: colectomía estándar, resección en bloque y colectomía con separación de órganos adherentes. La SG a 5 años fue de 55%, 61% y 23%, respectivamente. No se registró mortalidad operatoria con la resección en bloque. La sobrevida luego de la resección en bloque fue influenciado por el estadio de Dukes y la histología dentro del órgano adherente. Se observaron tasas de recidiva local altas y tasas de supervivencia a 5 años bajos en los casos en que los órganos adherentes, se separaron del cáncer colorrectal. La conclusión fue que el cáncer colorrectal adherente a otros órganos debe tratarse mediante resección en bloque y la tasa de supervivencia después de la resección en bloque es comparable a la tasa después de la colectomía estándar para los cánceres colorrectales no adherentes (262).

C. Tratamiento del cáncer de colon resecable con obstrucción

7. En pacientes con cáncer de colon resecable con obstrucción, **se recomienda** colectomía con resección en bloque. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio retrospectivo evaluó 244 pacientes que fueron sometidos a cirugía: 57 fueron sometidos a cirugía de emergencia y 187 a cirugía electiva. La mortalidad global fue 5.7% sin encontrar diferencia significativa entre ambos grupos. Las complicaciones de la anastomosis fue significativamente mayor en el grupo sometido a resección de emergencia y cirugía paliativa, que la cirugía electiva curativa. Todos los pacientes con enfermedad avanzada tuvieron mayor riesgo de morbilidad y mortalidad, ya sea con cirugía electiva o de emergencia. Los

factores más importantes relacionados a mortalidad y morbilidad fueron, la enfermedad avanzada, la edad avanzada y las complicaciones cardiorrespiratorias. La conclusión de este estudio fue que la hemicolectomía derecha con anastomosis debería ser una opción de elección en pacientes con carcinomas de colon derecho obstruidos o perforados (263).

8. En pacientes con cáncer de colon resecable con obstrucción, **se recomienda** resección con anastomosis intestinal primaria. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio retrospectivo incluyó 243 pacientes con cáncer de colon sometidos a cirugía de emergencia por cuadros obstructivos, el objetivo de este estudio fue comparar los resultados quirúrgicos de los pacientes con tumores de lado izquierdo vs. los tumores de lado derecho. 107 pacientes presentaron obstrucción del colon derecho y 136 del colon izquierdo. La tasa de resección primaria fue del 91.8% (223 pacientes) y la anastomosis primaria fue posible en 197 de ellos. La tasa de mortalidad operatoria general fue del 9.4%, aunque en los pacientes con resección y anastomosis primaria fue del 8.1%. La tasa de dehiscencia de anastomosis para aquellos con resección y anastomosis primaria fue del 6.1%. No hubo diferencias en las tasas de mortalidad o en dehiscencia de anastomosis entre pacientes con tumores del lado derecho y del lado izquierdo (mortalidad: 7.3% vs. 8.9%, $p=0.79$, dehiscencia de anastomosis: 5.2% vs. 6.9%, $p=0.77$). La anastomosis colo-colónica no mostró una diferencia significativa en la tasa de dehiscencia en comparación con la anastomosis ileo-colónica (6.1% vs. 6.0%, $p=1.0$) (264). Algunos estudios sugieren que la obstrucción de las lesiones del lado izquierdo también se puede manejar con seguridad con un procedimiento de una etapa con morbilidad aceptable (265).

9. En pacientes con cáncer de colon resecable con obstrucción, **se recomienda** derivación intestinal y posterior colectomía con resección en bloque. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un metanálisis de 8 estudios comparativos incluyó 2424 pacientes con cáncer de colon resecable obstruido, de los cuales 1973 pacientes fueron sometidos a resecciones primarias o colectomías y 451 a derivaciones intestinales seguidas de resecciones o colectomías. Los resultados no mostraron diferencias significativas en cuanto a mortalidad y morbilidad a 30 días entre ambos grupos (OR 0.77, IC 95% 0.3 - 1.96 y OR 0.76, IC 95%, 0.51 - 1.13, respectivamente), los pacientes sometidos a derivaciones intestinales seguidas de colectomía electiva tuvieron una mayor tasa de anastomosis primaria y menor probabilidad de quedar con una colostomía permanente (OR 0.17, IC 95% 0.11 - 0.26 y OR 0.22, IC 95% 0.11 - 0.46, respectivamente) (266). Por tanto, la derivación intestinal como puente a una colectomía electiva, representa una alternativa eficaz y segura para el manejo de cáncer colorrectal con obstrucción intestinal.

D. Tratamiento del cáncer de colon cT4b

10. En pacientes con cáncer de colon cT4b irresecable, **se recomienda** neoadyuvancia con FOLFOX o CAPOX seguido de colectomía con resección en bloque como una opción de tratamiento. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Un análisis retrospectivo de 27 575 pacientes con cáncer de colon no metastásico con tumores T3/T4 recibieron quimioterapia neoadyuvante seguido de resección quirúrgica (921 pacientes) o fueron sometidos a cirugía de inicio seguido de quimioterapia adyuvante (26 654 pacientes). Se evidenció que el subgrupo de paciente con tumores T4b expuestos a quimioterapia neoadyuvante tenían una reducción del riesgo de muerte del 23% a 3 años comparado con los pacientes que fueron sometidos a cirugía de inicio y posterior adyuvancia (HR 0.77, IC 95% 0.60–0.98, $p=0.04$). Sin embargo, la quimioterapia neoadyuvante no mostró beneficio en los tumores T3 y T4a (267). El ensayo aleatorizado Fase III FOxTROT evaluó si la neoadyuvancia en cáncer de colon localmente avanzado tiene impacto positivo en la SLP. En la fase de factibilidad se analizaron 150 pacientes con tumores T3 o T4 asignados aleatoriamente a 3 ciclos de terapia preoperatoria (5-FU/LV/Oxaliplatino), seguido de cirugía y 9 ciclos adicionales de

la misma terapia o a cirugía de inicio seguida de 12 ciclos de la misma terapia postoperatoria. La terapia preoperatoria dio como resultado un descenso significativo del estadio TNM en comparación con la terapia postoperatoria ($p=0.04$) con toxicidad aceptable (268). El estudio fase II PRODIGE 22-ECKINOXE, aún en reclutamiento, que incluye a pacientes con tumores T3 - T4 y/o N2 randomizados a FOLFOX-4 con o sin Cetuximab preoperatorio y luego de la cirugía comparado con cirugía de inicio seguido de FOLFOX-4 adyuvante; tiene como objetivo primario evaluar el grado de regresión del tumor. Los resultados se esperan para febrero del 2021 (267,269). Por tanto, la terapia neoadyuvante tiene un impacto beneficioso en la reducción de riesgo de muerte y en el downstaging en este grupo de pacientes y se convierte en una alternativa de tratamiento.

11. En pacientes con cáncer de colon cT4b resecable, **se recomienda** colectomía con resección en bloque. **(Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio retrospectivo evaluó el tratamiento quirúrgico óptimo en pacientes con CCR y adherencia a órganos adyacentes (cT4b) en ausencia de metástasis a distancia. Durante los años 1975 a 1979 el Hospital de Virginia Mason dividió a los pacientes con CCR y estadiaje Duke B2/C2 en tres grupos de manejo: colectomía estándar, resección en bloque y colectomía con separación a órganos adyacentes. La tasa de sobrevida a 5 años fue de 55%, 61% y 23%, respectivamente. No se reportaron casos de mortalidad en los pacientes con resección en bloque. La sobrevida después de la resección en bloque fue influenciada por la etapa de Dukes y la documentación histológica del cáncer dentro del órgano adherente. Se observaron tasas de recidiva local inaceptablemente altas y tasas de supervivencia a 5 años deficientes en los casos en que los órganos adherentes se separaron del cáncer colorrectal. En conclusión, en pacientes con cáncer de colon con adherencia a órganos adyacentes (cT4b) se debe realizar una resección en bloque para evitar así el riesgo de perforación tumoral y contaminación estercoral de la cavidad peritoneal. Además la tasa de supervivencia después de la resección en bloque será comparable a la tasa después de la colectomía estándar para los cánceres colorrectales no adherentes(262).

E. Tratamiento adyuvante del cáncer de colon

i. Estadio Clínico pTis-T1-2, N0, M0

12. En todo paciente con cáncer de colon pTis,N0,M0, **se recomienda** observación. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio retrospectivo de la base de datos SEER, evaluó pacientes con CCR EC 0 (carcinoma in situ) o EC I (T1/2, N0, M0) operados y con observación posterior. Se incluyó 7378 escisiones locales y 36 116 resecciones quirúrgicas mayores. Hubo 3553 pacientes con carcinoma in situ y 39 941 con cáncer en EC I. La extirpación tumoral local para el carcinoma in situ se asoció con una sobrevida específica de cáncer equivalente en comparación con la resección mayor ($HR=1.06$, $p=0.814$ para el colon y 0.78 , $p=0.494$ para el recto). La escisión local del cáncer de colon T1 y T2 se asoció con una SEC menor ($HR=1.31$, $p=0.020$ y 2.89 , $p<0.001$, respectivamente). La escisión local del CCR T1 no afectó la SEC ($HR=1.16$, $p=0.236$), pero redujo significativamente la SEC para el cáncer de T2 ($HR=1.71$, $p<0.001$). La escisión local para el cáncer colorrectal precoz fue oncológicamente equivalente a una cirugía mayor para carcinoma in situ y cáncer de recto T1 (270). Las guías NCCN, ESMO, Nueva Zelanda y NICE recomiendan observación luego de cirugía en pacientes con CCR in situ.

13. En todo paciente con cáncer de colon pT1-2,N0,M0, **se recomienda** observación. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: La guía NCCN recomienda que los pacientes con cáncer de colon sometidos a cirugía de resección con intención curativa y que presenten pT1-2, N0, M0, pueden continuar con observación y tener seguimiento (205). Un estudio retrospectivo evaluó 812 pacientes con cáncer de colon T2N0M0 que fueron sometidos a cirugía radical y luego pasaron a

observación. La tasa de supervivencia global a 5 y 10 años fueron 81.9% y 67.7%, respectivamente. Los factores predictores de mal pronóstico fueron la edad avanzada, la permeación linfovascular, invasión perineural y la pobre diferenciación ($p < 0.005$) (271). Otro estudio retrospectivo, evaluó 107 pacientes con cáncer de colon de todos los estadios sometidos a cirugía con intención curativa. La mediana de edad fue 53 años (24-76 años), la tasa de supervivencia global a 5 años fue 73.8% (recto 70% y colon 75.9%) y la mediana de supervivencia fue 142 meses. La tasa de recurrencia a 5 años después de la cirugía fue 5.7%. La presencia de ganglios linfáticos regionales, metástasis a distancia y la terapia adyuvante fueron factores pronósticos de supervivencia luego de la cirugía. La conclusión de este estudio fue que, la tasa de recurrencia es bastante baja luego que se logra una resección con intención curativa en pacientes con cáncer de colon (272).

ii. Estadio clínico pT3-4, N0, M0

14. En pacientes con cáncer de colon pT3,N0,M0 con deficiencia de los genes reparadores del DNA o con alta inestabilidad microsatelital y sin otros factores de riesgo, **se recomienda** observación como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio retrospectivo incluyó 570 muestras de pacientes con cáncer colorrectal, de éstas 95 presentaron MSI. Los pacientes con tumores deficiencia de genes reparadores (dMMR) que no recibieron QT adyuvante tuvieron un pronóstico modestamente mejor que aquellos con tumores sin deficiencia MMR o inestabilidad microsatelital baja (MSI-L) (HR para muerte 0.31, IC 95%, 0.14 - 0.72, $p=0.004$), incluso se encontró una disminución de la SG en pacientes tratados con tumores dMMR (HR para muerte 1.07, IC 95%, 0.62-1.86, $p=0.80$) (273). Se realizó una revisión sistemática de 32 estudios que incluyó 7642 muestras de pacientes con cáncer colorrectal (CCR) estratificados según el estado de MSI. Los pacientes cuyos tumores tenían MSI no obtuvieron ningún beneficio de la quimioterapia adyuvante que contenía 5-FU (HR para la muerte 1.24, IC 95% 0.72-2.14) (274). Se alcanzaron conclusiones similares en un reanálisis del estado de MSI o presencia de los genes reparadores del ADN por inmunohistoquímica en 457 muestras de pacientes con cáncer de colon EC II o III incluidos en ensayos aleatorizados realizados por NCCTG, Grupo Interdisciplinario para la Evaluación del Cuidado del Cáncer (GIVIO) y Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). (140) El tratamiento adyuvante mejoró significativamente la SG entre los pacientes con EC III cuyos tumores fueron competentes en MMR (MSS, pMMR). Sin embargo, los pacientes con tumores dMMR que recibieron 5 - FU no obtuvieron ningún beneficio en la SG o SLE en comparación con los que se asignaron al azar a ningún tratamiento (HR para SLP 1.39, IC 95% 0.46-4.15). Para mayor potencia, los datos de estos pacientes se combinaron con los de 570 pacientes en el análisis original del estado de MSI y la respuesta al 5 -FU; las conclusiones fueron similares (273). Por tanto, los pacientes sin características de alto riesgo que tienen tumores con deficiencia de los genes reparadores del DNA o con alta inestabilidad microsatelital, tienen un pronóstico favorable y no es probable que obtengan un beneficio significativo con la terapia adyuvante.

15. En pacientes con cáncer de colon pT3,N0,M0 con estabilidad microsatelital o inestabilidad microsatelital baja y sin otros factores de riesgo, **se recomienda** observación como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Estudios randomizados compararon resección quirúrgica vs. resección quirúrgica más terapia adyuvante en pacientes con CCR EC II y III, la SG a 5 años para los pacientes con CCR EC II luego de cirugía curativa fue de 80% (275–277), ligeramente superior que la SG a 5 años descrita en un análisis según la base de datos SEER. En este análisis la SG a 5 años en los pacientes con EC IIA, IIB y IIC fue de 66.7%, 60.6% y 45.7%, respectivamente. Estos hallazgos sugieren que los pacientes con EC II de CCR representan una población heterogénea que incluyen algunos pacientes que podrían beneficiarse de quimioterapia adyuvante y otros en quienes el beneficio de la quimioterapia adyuvante luego de la cirugía es probablemente mínima si es que hay algún beneficio (276). La contribución de los factores clinicopatológicos para la recurrencia de la enfermedad en pacientes con cáncer de colon operado sin tratamiento post

operatorio se abordó en un estudio de 448 pacientes del Memorial Sloan Kettering. En el análisis multivariado, sólo tres factores influyeron de forma independiente en el pronóstico: T4, CEA preoperatorio > 5 ng /ml y LVI o invasión perineural. Las tasas de sobrevida específica de la enfermedad a cinco años para los pacientes con cero, uno o dos o más de estos factores pronósticos fueron 95%, 85% y 57%, respectivamente (278). Como se mencionó anteriormente los pacientes con cáncer de colon EC II con tumores con estabilidad microsatelital o inestabilidad microsatelital baja son candidatos a quimioterapia, sin embargo si el paciente no cuenta con otros factores clinicopatológicos de riesgo alto para recurrencia, una de las opciones puede ser la observación, pues la investigación de posibles marcadores predictivos adicionales aún está en estudio y sigue siendo controversial.

16. En pacientes con cáncer de colon pT3,N0,M0 con estabilidad microsatelital o inestabilidad microsatelital baja y sin otros factores de riesgo, **se recomienda** Capecitabina o 5-FU/Leucovorina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio randomizado QUASAR asignó aleatoriamente 3239 pacientes con cáncer colorrectal operados a 5 - Fluorouracilo más leucovorina (5-FU/LV) con o sin levamisol o a observación. La quimioterapia adyuvante se asoció con una disminución del 22% de riesgo de recurrencia de la enfermedad y una reducción de muerte del 18%, lo que se tradujo en un beneficio absoluto del 3 al 4% en la SG a los 5 años. El riesgo relativo de recurrencia en los pacientes con cáncer de colon EC II que recibieron quimioterapia versus los que pasaron a observación luego de la cirugía fue 0.78 (95% CI 0.66–0.93; p=0.004) y se encontró una mayor SG no estadísticamente significativa (HR 0.86, IC 95% 0.54-1.19, SG a 5 años 83.9 vs. 81.5%) (279). Dos metanálisis evaluaron el beneficio de la quimioterapia adyuvante basada en fluoropirimidina en pacientes con cáncer de colon temprano operado. IMPACT B2 encontró una mejora pequeña no estadísticamente significativa en SG y sobrevida libre de eventos a 5 años para los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante (280) y Cancer Care Ontario encontró una mejora absoluta pequeña estadísticamente significativa en la SLE que varió de 5 a 10%. (280,281) El estudio X-ACT demuestra la equivalencia de bolos de 5-FU/LV y la Capecitabina monodroga como terapia adyuvante para pacientes con cáncer de colon EC III con respecto a la SG y la SLP, con HR de 0.87 (IC 95%, 0.75-1.00; p<0.001) y 0.84 (IC 95%, 0.69-1.01; p=0.07) respectivamente. La capecitabina también se asoció a una cantidad significativamente menor de eventos adversos de grado 3/4 relacionados con fluoropirimidinas y menos ingresos/días hospitalizados por eventos adversos que los bolos de 5-FU/LV. Los análisis farmacoeconómicos realizados en varios países muestran que los ahorros en costos directos (administración de medicamentos y costos relacionados con eventos adversos) asociados con capecitabina versus 5-FU/ LV compensan los costos de adquisición del medicamento. Por tanto, los hallazgos de eficacia, seguridad, conveniencia y costo del ensayo X-ACT muestran que la Capecitabina ofrece un beneficio clínico equivalente en comparación con 5-FU/LV en bolo y puede reemplazar al 5-FU/LV intravenoso en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon (278,282), (283).

17. En pacientes con cáncer de colon pT3,N0,M0 con factores de riesgo o pT4,N0,M0, **se recomienda** Capecitabina o 5-FU/Leucovorina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: La contribución de los factores clinicopatológicos para la recurrencia de la enfermedad en pacientes con cáncer de colon operados sin tratamiento adyuvante se abordó en un estudio de 448 pacientes del Memorial Sloan Kettering. En el análisis multivariado, sólo tres factores influyeron de forma independiente en el pronóstico: T4, CEA preoperatorio > 5 ng / ml y LVI o invasión perineural. Las tasas de sobrevida específica de la enfermedad a cinco años para los pacientes con cero, uno o dos o más de estos factores pronósticos fueron 95%, 85% y 57% , respectivamente (278). Se realizó un estudio observacional que incluyó 1697 pacientes con cáncer de colon EC II en el cual se evaluó el impacto del tratamiento adyuvante en pacientes con factores de riesgo para recurrencia de enfermedad. Se encontró 1 286 (76%) pacientes con cáncer de colon de alto riesgo y 411 (24%) pacientes con cáncer de colon de bajo riesgo, de los cuales 373 (29%) y

51 (12%), respectivamente recibieron tratamiento adyuvante. Para los pacientes de alto riesgo, la QTA se asoció con una mejor SG (HR 0,65, p=0,001). Sin embargo, no se observaron beneficios significativos con respecto a sobrevida específica por enfermedad, ni en sobrevida libre de recurrencia. Los análisis de subgrupos revelaron que la QTA en pacientes con enfermedad T4 se asoció con una mejoría significativa en la sobrevida libre de recurrencia (HR, 0,63, p = 0,03), sobrevida específica para enfermedad (HR, 0,59, P = 0,02) y SG (HR, 0,50, p = 0,002) (284).

18. En todo paciente con cáncer de colon pT3,N0,M0 con factores de riesgo o pT4,N0,M0, **se recomienda FOLFOX o CAPOX** como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio fase III, MOSAIC, comparó 6 meses de adyuvancia con 5-FU/LV vs.FOLFOX en pacientes con cáncer de colon operado estadio clínico II (40%) y III (60%). En el análisis inicial la adición de oxaliplatino resultó en un aumento pequeño, pero estadísticamente significativo en la SG a los 6 años (79 vs. 76%, p = 0.046), sin embargo, el beneficio de la SG fue mayor en pacientes con enfermedad en estadio III (73 vs. 69%, p = 0.023). Entre los pacientes con cáncer de colon en EC II, la SLE a 5 años no fue significativamente mayor con FOLFOX que con 5-FU/LV (84 vs. 80%, HR: 0.84, p = 0.26) y la SG a 6 años fue idéntica en ambos grupos (87%) (285). Los datos actualizados mostraron un beneficio de sobrevida absoluto para FOLFOX en estadio III, mientras que éste no fue mejor que 5-FU/LV para pacientes en estadio clínico II (285,286). En el estudio NO16968 CAPOX mostró mejorar la SLP a 3 años en pacientes con cáncer de colon EC II - III comparado con bolos de 5-FU/LV (66.5% vs 70.9%). Los resultados finales de este estudio demostraron que la SG a 7 años fue mejor en el brazo de CAPOX comparado a 5-FU/LV (73% vs 67%, HR 0.83, IC 95% 0.70-0.99; p=0.04) (287),(288,289). Otro estudio fase III, comparó CAPOX con FOLFOX en 408 pacientes con cáncer de colon EC II de alto riesgo y EC III. No se observó, diferencias significativas en la SLP y SG a 3 años (290).

19. En todo paciente con cáncer de colon pT3,N0,M0 con factores de riesgo o pT4,N0,M0, **se recomienda FLOX** como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio fase III, NSABP C-07, comparó la eficacia del FLOX con bolos de 5-FU/LV en 2407 pacientes con cáncer de colon EC II o III operados. La SLP a 4 años fue de 73.2% para los pacientes que recibieron FLOX y 67% para aquellos que recibieron 5-FU/LV (HR 0.81, IC 95%, 0.69-0.94; p=0.005) (291). La actualización de este estudio se realizó con un seguimiento de 7 años y se mantuvo el beneficio del FLOX sobre 5-FU/LV en términos de SLP (p=0.0017), sin embargo, no se observó diferencia significativa en la SG (HR 0.88, IC 95%, 0.76-1.03, p=0.12) ni en mortalidad específica por cáncer de colon (HR 0.88; IC 95%, 0.74-1.05; p=0.14) entre ambos grupos (292). Además, la sobrevida después de la recurrencia de la enfermedad fue significativamente corta en el grupo que recibió Oxaliplatino (HR 1.20; IC 95%, 1.00-1.43; p=0.0497). Respecto a la toxicidad, la neurotoxicidad G3, diarrea y la deshidratación fueron mayores en los pacientes que recibieron FLOX que en el grupo que recibieron 5-FU/LV. Cuando se realizaron comparaciones cruzadas, la incidencia de diarrea G3-4 fue considerablemente mayor con FLOX que con FOLFOX (291).

20. En pacientes con cáncer de colon pT3,N0,M0 con factores de riesgo o pT4,N0,M0, **se sugiere** observación como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Un metaanálisis que evaluó 2596 estudios, tuvo por objetivo revisar el riesgo de recurrencia de enfermedad en pacientes con cáncer de colon estadios clínicos II y III; así como, estimar la importancia relativa de la evaluación de las variables clínico patológicas. Treinta y siete estudios reunieron los criterios de inclusión. La SLE a 5 años fue 81.4% para los pacientes con EC II sin quimioterapia adyuvante luego de la cirugía; para los pacientes con EC II y factores de riesgo que tratados con quimioterapia adyuvante, la SLE a 5 años fue 79.3%. Los factores

pronósticos de impacto investigados fueron principalmente clinicopatológicos (T, N patológicos, diferenciación histológica, número de ganglios estudiados, estado de la reparación de genes y cirugía de emergencia). En este metaanálisis, los estudios de buena calidad reportaron una SLE a 5 años de 82.7% para los EC II de cáncer de colon sin quimioterapia adyuvante (293). Otro estudio prospectivo evaluó 775 pacientes con cáncer de colon con EC I y II, que fueron sometidos a resección con intención curativa entre 1982 y 2006, que no recibieron tratamiento adyuvante. Con una mediana de seguimiento de 80 meses, la sobrevida específica tumoral a 5 y 10 años fueron 94.8% y 91%, respectivamente. El análisis multivariado identificó 3 características tumorales como factores pronósticos: invasión de los vasos linfáticos, pobre diferenciación histológica y extensión tumoral > 6 cm. La sobrevida específica tumoral a 10 años en ausencia de factores de riesgo fue 96%. Se evidenció un mayor riesgo de muerte relacionado al tumor, en presencia de características de mal pronóstico ($p < 0.001$). El estudio concluyó, que los pacientes con cáncer de colon EC II sin características de riesgo tienen una buena sobrevida específica tumoral, pero los tumores con 2 o 3 factores de mal pronóstico, se incrementa el riesgo de muerte relacionada al tumor, por lo que en este último grupo, podría considerarse el tratamiento adyuvante (294).

iii. Estadio clínico cualquier pT,N1-2,M0

21. En todo paciente con cáncer de colon cualquier pT,N1-2,M0, **se recomienda FOLFOX o CAPOX** como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio fase III, MOSAIC, comparó la eficacia de FOLFOX y 5-FU/LV en el set adyuvante en 2246 pacientes con cáncer de colon EC II y III operados, aunque el ensayo inicialmente administró FOLFOX-4, mFOLFOX-6 ha sido evaluado en los brazos controles en los últimos años. Con una mediana de seguimiento de 9.5 años, la SLP a 5 años fue mayor para el grupo que recibió FOLFOX que para el grupo que recibió 5-FU/LV (66.4% vs 58.9%; $p = 0.005$) y la SG a 10 años para el grupo que recibió FOLFOX comparado con 5-FU/LV fue también mayor (67.1% vs 59%; HR 0.80; $p = 0.016$). La incidencia de neuropatía sensorial grado 3 fue 12.4% para los pacientes que recibieron FOLFOX y solo 0.2% para los pacientes que recibieron 5-FU/LV, pero con mejoría gradual a mayor seguimiento, sin embargo la neuropatía, estuvo presente en 15.4% de los pacientes examinados a 4 años, sugiriendo que la neuropatía inducida por oxaliplatino puede no ser completamente reversible. Por lo tanto, basados en los resultados SG y SLP del estudio MOSAIC, el esquema FOLFOX (mFOLFOX-6) es recomendado como tratamiento en pacientes con cáncer colon EC III (285),(286,295). Por otro lado, CAPOX, también ha sido evaluado en este escenario, en el estudio NO16968 mostró mejorar la SLP a 3 años al ser comparado con bolos de 5-FU/LV (66.5% vs 70.9%). Los resultados finales de este estudio mostraron que la SG a 7 años fue mejor en el brazo de CAPOX comparado a 5-FU/LV (73% vs 67%; HR 0.83, IC 95% 0.70-0.99; $p = 0.04$) (287),(288,289). Otro estudio fase III, comparó CAPOX con FOLFOX en 408 pacientes con cáncer de colon EC III y EC II de alto riesgo. No se observó, diferencias significativas en la SLP y SG a 3 años (290).

22. En todo paciente con cáncer de colon cualquier pT,N1-2,M0, **se recomienda FLOX**, como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio fase III evaluó el impacto en SLP tras agregar Oxaliplatino a 5-FU en bolo semanal combinado con Leucovorina como terapia adyuvante en EC II y III de cáncer de colon. Los pacientes que se habían sometido a una resección potencialmente curativa fueron asignados aleatoriamente a 5-FU 500 mg/m² EV en bolo semanal durante 6 semanas más Leucovorina 500 mg/m² EV semanal durante 6 semanas en cada ciclo de 8 semanas durante tres ciclos (5-FULV), o el mismo régimen 5-FULV con Oxaliplatino 85 mg/m² EV administrado en las semanas 1, 3 y 5 de cada ciclo de 8 semanas durante tres ciclos (FLOX). Un total de 2407 pacientes (96.6%) de los 2492 pacientes asignados al azar fueron elegibles. La mediana de seguimiento para los pacientes que aún están vivos fue de 42.5 meses. La razón de riesgo (FLOX vs. 5-FULV) es de 0.80 (IC 95% 0.69 a 0.93) con una reducción del riesgo del 20% a favor de FLOX ($p < 0.004$). Las tasas de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 3 y 4 años fueron 71.8% y 67.0% para 5-FULV y 76.1% y 73.2% para FLOX, respectivamente. Se observó toxicidad

neurosensorial de grado 3 en el 8.2% de los pacientes que recibieron FLOX y en el 0.7% de los que recibieron 5-FULV ($p < 0.001$). La hospitalización por diarrea asociada con el engrosamiento de la pared intestinal se produjo en el 5.5% de los pacientes que recibieron FLOX y en el 3.0% de los pacientes que recibieron 5-FULV ($p < 0.01$). Un total de 1.2% de los pacientes fallecieron como resultado de cualquier causa dentro de los 60 días de recibir la quimioterapia, sin una diferencia significativa entre los regímenes. La adición de Oxaliplatino a 5-FU/LV semanal mejoró significativamente la SLE en pacientes con cáncer de colon en estadios II y III. FLOX puede recomendarse como una opción efectiva en la práctica clínica (296). Una actualización del estudio previo y un subanálisis en SG tras una mediana de seguimiento de 8 años, demostró que la SG fue similar entre los grupos de tratamiento (HR 0.88, IC 95% 0.75 a 1.02, $p = 0.08$). FLOX se mantuvo superior para SLE (HR 0.82, IC 95% 0.72 a 0.93, $p = 0.002$). El efecto de Oxaliplatino en SG no difirió según el estadio de la enfermedad (interacción $p = 0.38$ para SG, interacción $p = 0.37$ para SLE) pero sí variaba según la edad para SG (menor de 70 vs. más de 70 años, interacción $p = 0.039$). Hubo una tendencia similar para SLE (interacción $p = 0.073$). Oxaliplatino mejoró significativamente la SG en pacientes menores de 70 años (HR 0.80, IC 95% 0.68 a 0.95, $p = 0.013$), pero no se observó un efecto positivo en pacientes de mayor edad (292).

23. En todo paciente con cáncer de colon cualquier pT,N1-2,M0, **se recomienda** Capecitabina o 5-FU/Leucovorina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, NICE) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio randomizado X-ACT, evaluó 1987 pacientes con cáncer colon EC III resecado que recibieron tratamiento adyuvante con Capecitabina oral (1004 pacientes) o bolos de 5-FU (963) en un periodo de 24 semanas. La sobrevida libre de enfermedad en el grupo de Capecitabina fue equivalente a la del grupo de 5-FU bolos. La Capecitabina mejoró la sobrevida libre de recurrencia (HR 0.86, $p = 0.004$); además, que se asoció a menores efectos adversos comparado con 5-FU ($p < 0.001$). La Capecitabina oral es una alternativa efectiva comparado con 5-FU bolos y Leucovorina, como tratamiento adyuvante en Cáncer de colon (297). En una actualización de este estudio, luego de una mediana de seguimiento de 6.9 años, Capecitabina oral fue equivalente a 5-FU bolos en términos de SLE (HR 0.86, IC 95% 0.74-1.01) y SG (HR 0.86, IC 95%, 0.74-1.01). Este patrón fue mantenido en todos los subgrupos, incluyendo los pacientes con edad ≥ 70 años. En análisis multivariado, se mostró que Capecitabina tuvo beneficio estadísticamente significativo en la SLE ($p = 0.021$) y SG ($p = 0.020$) versus 5-FU. Un análisis posterior sugirió que la presencia de síndrome mano-pie fue asociado con mejores resultados en aquellos que recibieron Capecitabina. La conclusión de este estudio fue que Capecitabina oral es una alternativa tan efectiva que 5-FU como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de colon EC III, con eficacia mantenida a 5 años y en pacientes ancianos (283).

F. Tratamiento del cáncer de colon irreseccable no metastásico

24. En todo paciente con cáncer de colon irreseccable no metastásico, **se recomienda** tratamiento sistémico sin radioterapia como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia 1++, SIGN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: En un estudio fase III controlado se evaluó 2135 pacientes con cáncer colorrectal metastásico o irreseccable; randomizados a tres estrategias de tratamiento en un ratio 1:1:1. Estrategia A (grupo control) con 5-FU/LV por 48 horas cada dos semanas como agente único hasta la falla y luego Irinotecan secuencial. Estrategia B con 5-FU/LV hasta la falla y luego terapia de combinación. Estrategia C con quimioterapia combinada desde el inicio. Dentro de las estrategias B y C los pacientes fueron randomizados a recibir, como el regimen de combinación, 5-FU/LV más Irinotecan o 5-FU/LV más Oxaliplatino. El objetivo primario fue SG según análisis por intención a tratar. La mediana de sobrevida en el grupo control (estrategia A) fue de 13.9 meses. La mediana de sobrevida de cada uno de los otros grupos fue más larga (grupo B-Irinotecan 15.0, grupo B-Oxaliplatino 15.2, grupo C-Irinotecan 16.7 y grupo C-Oxaliplatino 15.4 meses). Sin embargo, la comparación del log-rank de cada grupo frente al control mostró que solo el grupo C-Irinotecan, la estrategia de combinación de primera línea que incluía Irinotecan, cumplía con la

prueba estadística de superioridad ($p=0.01$). La comparación general de la estrategia B con la estrategia C estuvo dentro del límite de no inferioridad predeterminado de $HR=1.18$ o menos ($HR=1.06$, IC 90% 0.97-1.17)(298). Las pautas basadas en el consenso de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sugieren que los pacientes con cáncer de colon irresecable no metastásico o que sean médicamente inoperables reciban quimioterapia como enfermedad avanzada.

25. En pacientes con cáncer de colon irresecable no metastásico, **se recomienda** quimiorradioterapia con 5-FU en infusión, 5-FU/Leucovorina en bolo o Capecitabina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Estudios han mostrado la eficacia equivalente de Capecitabina con 5-FU asociados a radioterapia, como tratamiento preoperatorio en pacientes con cáncer colorectal. El estudio randomizado fase III, NSABPR-04, comparó el uso prequirúrgico de Infusión de 5-FU/RT con o sin oxaliplatino y Capecitabina/RT con o sin Oxaliplatino en 1608 pacientes con cáncer de Recto estadios clínicos II y III. No se encontró diferencia en la tasa de eventos locorregionales a 3 años (11.2% vs 11.8%), sobrevida libre de enfermedad a 5 años (66.4% vs 67.7%), sobrevida global a 5 años (79.9% vs 80%), tasa de resección y tasa de preservación de esfínter (73.6% vs 74.2%); sin embargo, se observó mayor toxicidad grados del 3 al 5 en el grupo de pacientes que recibieron el tratamiento asociado a oxaliplatino, siendo el principalmente efecto adverso la diarrea (299). El estudio fase III GI INT 0144, mostró la equivalencia en SG y SLR de bolos de 5-FU/LV e Infusión de 5-FU asociado a radioterapia concurrente; aunque la toxicidad hematológica fue mayor en el grupo de pacientes con bolos de 5-FU/LV (300). La evidencia para recomendar estas alternativas de tratamiento han sido extrapolados en su mayoría de estudios realizados en pacientes con cáncer de recto, en el set neoadyuvante o adyuvante y la mayoría de los pacientes tuvieron enfermedad ganglionar positiva. Los expertos consideran que bolos de 5 FU/LV/RT es una opción en pacientes que no son capaces de tolerar 5-FU en infusión o Capecitabina.

26. En pacientes con cáncer de colon irresecable no metastásico posterior a terapia sistémica con o sin radioterapia, **se recomienda** cirugía como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: un estudio retrospectivo revisó 36 pacientes con cáncer colorrectal localmente avanzado que fueron sometidos a tratamiento neoadyuvante basado en quimioterapia (5-FU/LV y Oxaliplatino cada 2 semanas) y radioterapia. La mediana de la edad fue 64 años y la mediana de seguimiento fue 23.5 meses. Siete (19.4%) pacientes desarrollaron eventos adversos grado 3-4 durante el tratamiento concurrente de quimioterapia y radioterapia. Las respuestas patológicas no fueron evaluadas en 2 pacientes que no fueron sometidos a resección radical. De los 34 pacientes que fueron sometidos a cirugía, 9 (26.4%) alcanzaron una respuesta patológica completa. La sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad estimada a 2 años fueron 88.7% y 73.6%, respectivamente. La conclusión de este estudio fue que la quimiorradioterapia neoadyuvante seguido de cirugía de resección es factible y segura (301).

27. En pacientes con cáncer de colon irresecable no metastásico posterior a terapia sistémica con o sin radioterapia, **se sugiere** cirugía con radioterapia intraoperatoria como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio retrospectivo evaluó el rol de la radioterapia intraoperatoria (RIO) durante la resección del CCR localmente avanzado. La RIO se administró con braquiterapia de altas dosis (mediana 12.5 Gy). Se analizó los factores asociados con la morbilidad postoperatoria, el control local y la SG. Un total de 100 pacientes fueron evaluados donde 70% recibió RIO para tumores recurrentes. La tasa de resección R0 fue de 58%. Las complicaciones postoperatorias grado ≥ 3 (33%) se asociaron independientemente con transfusiones ≥ 3 unidades de eritrocitos ($p=0.016$) e índice de masa corporal (IMC) ≥ 35 ($p= 0.0499$). Ochenta y dos pacientes

se sometieron a radioterapia de haz externo previo a RIO. La tasa de control local a cinco años fue del 94%, para tumores primarios y 56%, para tumores recurrentes, respectivamente (p=0.007). Los márgenes microscópicos positivos (R1) no se asociaron con tasa de control local (p=0.316). El IMC ≥ 30 (p=0.048) y las complicaciones posteriores al alta (p=0.041) fueron factores de riesgo independientes para un control local peor. La mediana de SG posterior a RIO fue de 67.7 (IC 95% 51.1-84.3) meses para todos los pacientes. Para los pacientes con CCR localmente avanzado o recurrente localmente avanzado, el tratamiento con cirugía radical y RIO logró excelentes resultados de control local, independientemente del estado de los márgenes microscópicos. RIO puede estar indicado para tumores sospechosos de tener márgenes microscópicos cercanos o positivos(302). Un estudio prospectivo no randomizado evaluó la viabilidad y los resultados de la RIO con braquiterapia de altas dosis en el CCR localmente avanzado o recurrente expuestos a quimiorradiación preoperatoria seguido de cirugía. Se administraron al lecho tumoral 10 Gy mediante un aplicador en el momento de la cirugía. Hubo 15% de cánceres primarios y 85% recurrentes. El 71% recibió quimiorradiación preoperatoria. Las resecciones R0, R1 y R2 fueron del 70%, 22% y 7%, respectivamente. La RIO se administró con éxito en 27 de los 30 pacientes registrados (IC 95%=73-98) en una mediana de tiempo informado de 12 semanas después de la quimiorradiación. El tiempo medio de RIO y los tiempos de administración fueron de 63 minutos (rango 22-105 minutos). Diez pacientes (37%) (IC 95% 19-58) experimentaron toxicidades grado 3 ó 4 (tres heridas, cuatro abscesos, tres partes blandas, tres obstrucciones intestinales, tres obstrucciones ureterales y dos neuropatías sensoriales). Las tasas de supervivencia libre de recidiva local, sin falla y global a los 2.5 años fueron 68% (IC 95% 52-89), 37% (IC 95% 23-61) y 82% (IC 95% 68-98) , respectivamente(303). No hay estudios randomizados de RIO.

G. Tratamiento del cáncer de colon metastásico

i. Tratamiento del cáncer de colon metastásico sincrónico pulmonar y/o hepático resecable

28. En pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática resecables, **se recomienda** la administración de un régimen de terapia sistémica perioperatoria con un tiempo total de 6 meses. **(Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: La duración del tratamiento sistémico perioperatorio en cáncer de colon metastásico sincrónico resecable no es claro, sin embargo el establecer el tiempo perioperatorio de 6 meses se basa en estudios de terapia adyuvante del CCR (295). El beneficio del tratamiento sistémico en este grupo de pacientes es claro y así se demuestró en un metanálisis realizado en 642 pacientes con CCR metastásico hepático sometido a cirugía sola o cirugía asociada a quimioterapia sistémica, encontró un beneficio en la SLP (HR 0.75) y SLE (HR 0.71) pero no en SG en el grupo que recibió quimioterapia perioperatoria (304), otro metanálisis incluyó los datos de 1896 pacientes portadores de enfermedad colorrectal resecable y también encontró una mejora de la SLE (HR 0.81) y no en SG en pacientes que recibieron quimioterapia sistémica perioperatoria (304,305). En el estudio fase III, EORTC 40983, que evaluó el uso de FOLFOX perioperatorio (6 ciclos antes y después de la cirugía) en pacientes con cáncer de colon metastásico hepático resecable, se demostró una mejora absoluta en la SLP a los 3 años de 0.81% a 9.2% cuando los pacientes fueron sometidos a cirugía y quimioterapia perioperatoria. Luego del tratamiento neoadyuvante hubo una respuesta parcial del 40% y la mortalidad operatoria fue menos del 1% en ambos grupos (306). La secuencia óptima de quimioterapia aún no es clara, los pacientes con enfermedad metastásica hepática resecable podrían tener resección hepática de inicio seguido de quimioterapia adyuvante o quimioterapia perioperatoria (214,306)(213),(214,306).

29. En pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática resecables, **se recomienda** colectomía sincrónica o por etapas con resección hepática y/o pulmonar. **(Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un metanálisis evaluó la resección simultánea del tumor primario y de

la metástasis vs la resección en etapas en pacientes con CCR metastásico, se identificaron catorce estudios retrospectivos que incluyeron un total de 2204 pacientes. En los resultados quirúrgicos no se encontraron diferencias significativas para el tiempo operatorio y la pérdida de sangre. La estancia hospitalaria postoperatoria fue significativamente más corta para la resección simultánea frente a la resección en etapas (-4.77 días, IC 95%: -7.26 a -2.28, $I^2 = 96.4\%$). Con respecto a la morbilidad, hubieron niveles significativamente más bajos de morbilidad para la resección simultánea frente a la resección por etapas (OR 0.71, IC 95%, 0.57 - 0.88, $I^2 = 10.5\%$). Finalmente no se encontraron diferencias significativas cuando se compararon la resección simultánea versus la resección por etapas en SG al año (OR 0.77, IC 95%, 0.51 - 1.16; 11 estudios), a los 3 años (OR 1.12; IC 95%, 0.85 - 1.47, 10 estudios), ni a los 5 años (OR 1.14; IC 95%, 0.86 a 1.50, 10 estudios). La resección simultánea colorrectal y hepática en comparación con la resección por etapas fue segura y eficiente en el tratamiento de pacientes con metástasis hepáticas colorrectales sincrónicas y evitó una segunda operación. En pacientes seleccionados adecuadamente, la resección simultánea podría considerarse el tratamiento preferido en centros experimentados.

30. En pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática resecables, **se recomienda** terapia neoadyuvante con FOLFOX o CAPOX como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un metanálisis de 10 estudios retrospectivos incluyó 1896 pacientes con cáncer de colon metastásico hepático y encontró que la quimioterapia perioperatoria mejoró la SLP (HR 0.81; IC 95%, 0.72-0.91; $p=0.0007$), pero no la SG (HR 0.88; IC 95%, 0.77-1.01; $p=0.07$) (305). El estudio fase III, EORTC 40983 evaluó el beneficio de la quimioterapia perioperatoria en base al esquema FOLFOX versus solo cirugía en 364 pacientes con cáncer de colon metastásico. Tras una mediana de seguimiento de 8.5 años, 107 (59%) pacientes en el grupo que recibió quimioterapia perioperatoria y 114 (63%) en el grupo de solo cirugía murieron (HR 0.88; IC 95%, 0.68-1.14; $p=0.34$). En todos los pacientes randomizados, la mediana de SG fue 61.3 meses en el grupo de quimioterapia perioperatoria y 54.3 meses en el de solo cirugía. La SG a 5 años fue 51.2% en el primer grupo versus 47.8% en el segundo grupo. Dos pacientes en el grupo de quimioterapia perioperatoria y 3 en el grupo de solo cirugía falleció por complicaciones del protocolo quirúrgico, y 1 paciente en el grupo de quimioterapia perioperatoria murió posiblemente por toxicidad al tratamiento (306). Por otro lado, la equivalencia de FOLFOX y CAPOX es aceptable, pues estudios de calidad lo han demostrado. Sin embargo, con CAPOX se ha evidenciado menor tasa de toxicidad, especialmente en el adultos mayores (FOLFOX 75% versus. CAPOX 57%; $p<0.0001$) (307).

31. En pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática resecables, **se recomienda** terapia neoadyuvante con FOLFIRI como una opción de manejo. **(Categoría 2B, NCCN)(Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio de 40 pacientes, evaluó el uso de FOLFIRI modificado (Irinotecan 180 mg/m² día 1, ácido folínico 200 mg/m², 5-FU en bolo 400 mg/m² días 1 y 2 e infusión continua de 48 h 1200 mg/m², desde el día 1) como tratamiento perioperatorio en pacientes con cáncer de colon. 19 (47.5%) pacientes alcanzaron una respuesta objetiva y 13 (33%) fueron sometidos a cirugía de resección. La mediana de SG de todos los pacientes fue 31.5 meses, en pacientes sin resección fue de 24 meses y la mediana de SG no fue alcanzada en los pacientes resecados. La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 14.3 y 5.2 meses, respectivamente (308). Otro estudio fase III comparó FOLFIRI (164 pacientes, Irinotecan 180 mg/m² día 1, Ácido folínico 100 mg/m² en Infusión de 2 horas antes que 5-FU en bolo 400 mg/m² día 1, 5-FU 600 mg/m² en infusión continua de 22 h, inmediatamente después de 5-FU en bolo 400 mg/m² - Ácido folínico 100 mg/m² día 2 cada 2 semanas) vs FOLFOX-4 (172 pacientes, Oxaliplatino 85 mg/m² día 1, Ácido folínico 100 mg/m² en Infusión de 2 horas antes que 5-FU en bolo 400 mg/m² día 1, 5-FU 600 mg/m² en infusión continua de 22 h, inmediatamente después de 5-FU en bolo 400 mg/m² - Ácido folínico 100 mg/m² día 2 cada 2 semanas) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico como tratamiento perioperatorio con una mediana de 8 ciclos administrados para cada grupo. La TRO fue 31% en los pacientes que recibieron FOLFOX-4 (IC 95%, 24.6% - 38.3%) y del 34% en los

pacientes que recibieron FOLFIRI (IC 95%, 27.2% - 41.5%) con un nivel de significancia igual a $p=0.60$. En ambos grupos la mediana a la progresión fue de 7 meses y la duración de la respuesta 9 vs 10 meses, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas. La toxicidad fue moderada en ambos grupos, en los pacientes que recibieron FOLFOX-4 presentaron principalmente alopecia y toxicidad gastrointestinal y en los pacientes que recibieron FOLFIRI neuropatía y trombocitopenia. Las toxicidades grado 3 - 4 fueron poco frecuentes y sin diferencias estadísticas. Por lo expuesto, FOLFIRI es una opción de tratamiento perioperatorio con tasas de respuestas comparables y con una tolerancia aceptable (309).

32. En pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónicas pulmonar y/o hepática resecables, **se recomienda** colectomía seguido de quimioterapia durante 2 a 3 meses con FOLFOX o CAPOX seguido de resección hepática y/o pulmonar como una opción de manejo. **(Categoría 2B, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: La resección de la metástasis sincrónica resecable en forma diferida es una opción de manejo en pacientes con cáncer de colon metastásico hepático o pulmonar (especialmente en aquellos que solo son sometidos a colectomía de inicio), sin embargo; el tiempo a la cirugía de resección de la metástasis hepática y/o pulmonar, así como los factores pronóstico para elegir entre una resección sincrónica o en dos tiempos (diferida) aún no están del todo claro. Un estudio retrospectivo que evaluó 127 pacientes con cáncer de colon metastásico hepático sincrónico sometidos a hepatectomía radical fueron divididos en 2 grupos: 70 pacientes sometidos a una resección hepática sincrónica y 57 pacientes sometidos a una resección diferida. La SG a 5 años fue similar en ambos grupos (30.8% versus 32.0%, $p=0.04$). En el análisis multivariado, se encontraron 4 factores de riesgo independientes: sexo masculino ($p=0.04$), más de 3 metástasis ($p=0.0001$), T4 ($p=0.0035$) y la infiltración metastásica a estructuras adyacentes ($p<0.0001$). En este estudio, los pacientes recibieron esquemas de tratamiento perioperatorio que incluyeron 5-FU y oxaliplatino (310). El estudio EORTC 40983 evaluó 364 pacientes con cáncer de colon metastásico y demostró la eficacia de FOLFOX-4 como esquema de tratamiento perioperatorio administrado 3 meses antes y después de la cirugía. Se encontró que los pacientes que recibieron quimioterapia perioperatoria y cirugía de la metástasis tuvieron beneficio en la SLP (HR 0.73, IC 95%, 0.55–0.97) (306).

ii. Tratamiento del cáncer de colon metastásico sincrónico pulmonar y/o hepático Irresecable (potencialmente convertible o no convertible)

33. En pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, **se recomienda** FOLFOX con Bevacizumab en tumores RAS/BRAF mutados o no, como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, NICE) (Fuerte a favor) (Preferido)**

Resumen de la evidencia: El estudio prospectivo fase II NSABP C-10 evaluó 86 pacientes con cáncer de colon metastásico con ECOG 0-1, asintomáticos y con metástasis irresecable. Todos los pacientes recibieron FOLFOX-6 asociado a Bevacizumab. La mediana de edad fue 58 años, 52% de la muestra estudiada fue de sexo femenino. Doce (14%) presentaron morbilidad mayor relacionado al tumor primario intacto, 10 requirieron cirugía por obstrucción (8), perforación (1) y dolor abdominal (1) y 2 murieron. La incidencia acumulada de morbilidad mayor a 24 meses fue 16.3%. Once pacientes con tumor primario intacto fueron resecados sin evento de morbilidad, 8 con intención curativa y 3 por otras razones. Dos pacientes, tuvieron solo eventos de morbilidad menor, una hospitalización y una intervención quirúrgica. La mediana de SG fue 19.9 meses, resaltando la mejoría sintomática generada a nivel del primario y observada en las primeras 2 semanas de tratamiento (311). Además un estudio fase III de CCR metastásico evaluó la efectividad de adicionar Bevacizumab al tratamiento de quimioterapia estándar de primera línea. Un total de 376 pacientes fueron randomizados a FOLFIRI o FOLFOX-4 con Bevacizumab (Brazo A) o solo quimioterapia (Brazo B). El objetivo primario fue SLP y los objetivos secundarios fueron SG, tasa de respuesta y seguridad. Cerca de 60% de los pacientes recibieron FOLFOX-4 y 40% FOLFIRI.

Luego de una mediana de 36 meses, 343 progresiones y 275 muertes. La mediana de SLP fue de 9.6 meses (IC 95% 8.2 - 10.3) y 8.4 meses (IC 95% 7.2 - 9) para los brazos A y B, respectivamente con un HR de 0.86 (IC 95% 0.7 - 1.07, $p=0.182$). No se observaron diferencias estadísticas en SG o tasa de respuesta global. Los regímenes que contenían Bevacizumab se asociaron con hipertensión, sangrado, proteinuria y astenia (312). Un estudio randomizado que incluyó 1137 con cáncer colorrectal metastásico KRAS no mutado vírgenes de tratamiento buscó determinar el beneficio de la adición de Cetuximab ($n = 578$) o Bevacizumab ($n = 559$) a mFOLFOX6 o FOLFIRI. La mediana de seguimiento fue 47.4 meses, resultaron 263 sobrevivientes y de ellos el 82% habían progresado. La mediana de SG fue 30 meses para el grupo que recibió Cetuximab/Quimioterapia y 29 meses para el grupo que recibió Bevacizumab/Quimioterapia (HR 0.88, CI 95%, 0,77-1,01; $p = 0.08$). La mediana de SLP fue 10.5 meses para el grupo que recibió Cetuximab/Quimioterapia y 10.6 meses para el grupo que recibió Bevacizumab/Quimioterapia (HR 0.95 (CI 95%, 0.84-1.08; $p = 0.45$). Las tasas de respuesta tampoco fueron significativamente diferentes (59.6% vs 55.2% para Cetuximab y Bevacizumab, respectivamente (diferencia, 4.4%, CI 95%, 1.0% -9.0%, $p = 0.13$). Por tanto, no hubieron diferencias significativas en tasa de sobrevida cuando se comparó Cetuximab vs. Bevacizumab asociado a quimioterapia en pacientes con Cáncer de colon metastásico KRAS no mutado. (313)

34. En pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, **se recomienda** FOLFOX con Cetuximab o Panitumumab en tumores de lado izquierdo RAS/BRAF no mutados, como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, NICE) (Fuerte a favor) (Preferido)**

Resumen de la evidencia: El estudio fase III, PRIME, comparó FOLFOX-4 con Panitumumab vs FOLFOX-4 solo como primera línea de tratamiento, encontrando una mediana de SLP de 10 vs 8.6 meses en pacientes RAS no mutado, respectivamente ($p=0.01$) y un beneficio en la SG a favor de Panitumumab en el grupo de RAS no mutado ($p=0.03$) (314). Por otro lado, el estudio fase II OPUS, comparó FOLFOX-4 con o sin Cetuximab, encontrando una tasa de respuesta con FOLFOX-4 con Cetuximab significativamente mayor que con solo FOLFOX-4 (46% vs 36%). En pacientes KRAS no mutado, la adición de Cetuximab a FOLFOX-4 estuvo asociado con un incremento significativo de la respuesta clínica (61% vs 37%, OR 2.54, $p= 0.011$) y a un bajo riesgo de progresión de enfermedad (HR=0.57; $p=0.016$). Por otro lado, FOLFOX-4 con Cetuximab fue bien tolerado (315). La evidencia más sólida del valor predictivo de la afectación del tumor primario y la respuesta a los inhibidores de EGFR es en el tratamiento de primera línea mostrada en el ensayo de fase III CALGB / SWOG 80405. El estudio encontró que los pacientes con KRAS WT del lado derecho (ciego a flexura hepática) tenían una SG más prolongada si se trataban con Bevacizumab que si se trataban con Cetuximab en primera línea (HR 1.36, IC 95%, 0.93 - 1.99, $p=0.10$), mientras que los pacientes del lado izquierdo (flexión esplénica) tenían una SG más prolongada si se trataban con Cetuximab al compararse con Bevacizumab (HR 0.77, IC 95%, 0.59 - 0.99; $p=0,04$). La SG se prolongó con Cetuximab vs Bevacizumab en los tumores del lado izquierdo (39,3 meses frente a 32,6 meses) pero se acertó en los tumores del lado derecho (13,6 meses frente a 29,2 meses).

35. En pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, **se recomienda** CAPOX con Bevacizumab en tumores RAS/BRAF mutados o no, como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, NICE) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio prospectivo evaluó 19 pacientes con cáncer colon metastásico que fueron tratados con CAPOX y Bevacizumab, todos estos pacientes presentaron enfermedad hepática, pulmonar, peritoneal o metástasis ganglionar a distancia sin posibilidad de resección R0. La mediana de edad fue 66 años, CAPOX fue administrado durante 8 ciclos (mediana). En 16 casos evaluables, no se encontró pacientes con respuesta completa, 9 pacientes presentaron respuesta parcial y 6 tuvieron enfermedad estable y 1 tuvo progresión de enfermedad. La tasa de respuesta objetiva fue 56.3% y la tasa de control de enfermedad fue 93.8%. La mediana de tiempo a la progresión fue 9.3 meses y la mediana de sobrevida global fue 21.1 meses. Ningún paciente logró ser tratado con cirugía, inclusive cuando obtuvo una respuesta adecuada. No se evidenciaron efectos adversos tóxicos, y se presentó un solo caso de plaquetopenia grado 3. Los eventos adversos grado 3 no hematológicos fueron observados en total en 8 pacientes, incluyendo neuropatía periférica (3), bilirrubinas elevadas (2), náusea/vómitos (1), amilasa y estomatitis. La conclusión de este estudio fue que la asociación de CAPOX con Bevacizumab es una buena alternativa de tratamiento de primera línea y puede ser utilizado en pacientes con cáncer de colon con metástasis irresecables (316).

36. En pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, **se recomienda** Capecitabina con Bevacizumab en tumores RAS/BRAF mutados o no y no candidatos a quimioterapia intensa, como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio fase III AVEX, incluyó pacientes de 70 años o más con CCR metastásico no resecable no candidatos a Irinotecan u Oxaliplatino, estos fueron asignados a recibir Capecitabina solo u asociado a Bevacizumab. Se encontró una SLP mayor en el grupo de Capecitabina + Bevacizumab (9.1 meses vs 5.1 meses, $p < 0.0001$). Los eventos adversos relacionados al tratamiento grado 3 o 4 fueron más frecuentes en el grupo de la combinación como el síndrome mano-pie (16% vs 7%), diarrea (7% vs 7%) y eventos tromboembólicos (8% vs 4%). El evento adversos más común en el grupo de Bevacizumab fue hemorragia (25% vs 7%) (317)

37. En pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, **se recomienda** FOLFOX o CAPOX como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, NICE) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio de fase III que incluyó 420 pacientes con cáncer colorrectal metastásico no tratados previamente fueron randomizados a recibir 5-FU/LV (200 mg/m² de LV, seguido de 400 mg/m² de 5-FU en bolo y 600 mg/m² de 5-FU en Infusión de 22 horas, días 1 y 2 cada 2 semanas) o a FOLFOX (Oxaliplatino 85 mg/m², 200 mg/m² de LV, seguido de 400 mg/m² de 5-FU en bolo y 600 mg/m² de 5-FU en Infusión de 22 horas, días 1 y 2). Los pacientes que recibieron FOLFOX presentaron mayor SLP que los que recibieron 5-FU/LV (Mediana de SLP 9.0 vs 6.2 meses, $p=0.0003$) y una mejor tasa de respuesta (50.7% vs 22.3%, $p=0.0001$). No hubo diferencia significativa en SG (Mediana de SG, 16.2 vs. 14.7 meses; $p=0.12$). Las toxicidades fueron mayores con FOLFOX que con 5-FU/LV: Neutropenia grado 3-4 (41.7% vs 5.3%), diarrea grado 3 - 4 (11.9% v 5.3%) y neuropatía sensorial grado 3 (18.2% vs 0%), sin embargo no generó un deterioro de la calidad de vida. La SLP o deterioro general de salud fue más prolongada en los pacientes asignados al tratamiento con oxaliplatino ($p = 0,004$) (318). Por otro lado, la equivalencia de FOLFOX y CAPOX es aceptable, pues estudios de calidad lo han demostrado, sin embargo con CAPOX se ha evidenciado menor tasa de toxicidad, especialmente en el adultos mayores (FOLFOX 75% versus. CAPOX 57%; $p<0.0001$) (307).

38. En pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, **se recomienda** FOLFIRI con Cetuximab o Panitumumab en tumores de lado izquierdo RAS/BRAF no mutados, como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor) (Preferido)**

Resumen de la evidencia: El estudio CRYSTAL evaluó 599 pacientes con cáncer de colon metastásico randomizados a recibir FOLFIRI con Cetuximab versus FOLFIRI solo. El HR para la SLP a favor del grupo FOLFIRI con Cetuximab fue 0.85 ($p=0.048$) y en el subgrupo RAS no mutado el HR para SLP fue 0.68, no se encontró diferencia significativa en la SG. La toxicidad grado 3 y 4 fue más frecuente en el grupo de la combinación (319). El estudio fase III FIRE, comparó FOLFIRI con Cetuximab vs FOLFIRI con Bevacizumab en 592 pacientes con cáncer de colon metastásico KRAS no mutado con o sin exposición previa a Oxaliplatino y encontró que la SG fue significativamente mayor en el grupo que recibió FOLFIRI con Cetuximab (28.7 meses versus 25 meses, $p=0.55$), sin embargo la SLP en ambos grupos fue similar (10 meses vs 10.3 meses, $p=0.55$) (320). La ubicación del tumor primario puede ser pronóstica y predictiva en relación a la respuesta de los inhibidores de EGFR en el cáncer de colon metastásico. Los resultados de 75 pacientes con cáncer de colon metastásico tratados con Cetuximab, Panitumumab, o Cetuximab con Irinotecan en primera línea o posteriores líneas de tratamientos en 3 centros italianos se analizaron en función de la lateralidad del tumor primario. La tasa de respuesta en los tumores de colon de lado izquierdo fue 41% ($p=0.003$) y en los tumores lado derecho no se encontró respuesta. La mediana de SLP fue de 2.3 y 6.6 meses en los pacientes con tumores del lado derecho e izquierdo, respectivamente (HR 3.97; IC 95%, 2.09-7.53; $p < 0,0001$) (321). Sin embargo un estudio randomizado que incluyó 1137 con cáncer colorrectal metastásico KRAS no mutado vírgenes de tratamiento buscó determinar el beneficio de la adición de Cetuximab ($n = 578$) o Bevacizumab ($n = 559$) a mFOLFOX6 o FOLFIRI. La mediana de seguimiento fue 47.4 meses, resultaron 263 sobrevivientes y de ellos el 82% habían progresado. La mediana de SG fue 30 meses para el grupo que recibió Cetuximab/Quimioterapia y 29 meses para el grupo que recibió Bevacizumab/Quimioterapia (HR 0.88.CI 95%, 0,77-1,01; $p = 0.08$). La mediana de SLP fue 10.5 meses para el grupo que recibió Cetuximab/Quimioterapia y 10.6 meses para el grupo que recibió Bevacizumab/Quimioterapia (HR 0.95 (CI 95%, 0.84-1.08; $p = 0.45$). Las tasas de respuesta tampoco fueron significativamente diferentes (59.6% vs 55.2% para Cetuximab y Bevacizumab, respectivamente (diferencia, 4.4%, CI 95%, 1.0% -9.0%, $p = 0.13$). Por tanto, no hubieron diferencias significativas en tasa de sobrevida cuando se comparó Cetuximab vs. Bevacizumab asociado a quimioterapia en pacientes con Cáncer de colon metastásico KRAS no mutado. (313)

39. En pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, **se recomienda** FOLFIRI con Bevacizumab en tumores RAS/BRAF mutados o no, como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor) (Preferido)**

Resumen de la evidencia: Un estudio fase III de CCR metastásico evaluó la efectividad de adicionar Bevacizumab al tratamiento de quimioterapia estándar de primera línea. Un total de 376 pacientes fueron randomizados a FOLFIRI o FOLFOX-4 con Bevacizumab (Brazo A) o solo quimioterapia (Brazo B). El objetivo primario fue SLP y los objetivos secundarios fueron SG, tasa de respuesta y seguridad. Cerca de 60% de los pacientes recibieron FOLFOX-4 y 40% FOLFIRI. Luego de una mediana de 36 meses, 343 progresiones y 275 muertes. La mediana de SLP fue de 9.6 (IC 95% 8.2 - 10.3) y 8.4 (IC 95% 7.2 - 9) meses para los brazos A y B, respectivamente con un HR de 0.86 (IC 95% 0.7 - 1.07, $p=0.182$). No se observaron diferencias estadísticas en SG o tasa de respuesta global. Los regímenes que contenían Bevacizumab se asociaron con hipertensión, sangrado, proteinuria y astenia (312). Un estudio fase II que evaluó FOLFIRI con Bevacizumab en primera línea, encontró una tasa de respuesta parcial de 47%, enfermedad estable de 33.9% y progresión de enfermedad de 18.6%; la mediana de duración de la respuesta fue 9.5 meses, la mediana de SLP 10.3 meses y la mediana de SG fue 25.7 meses y 11 de 59 pacientes tuvieron enfermedad resecable después del tratamiento. Las toxicidades grado 3 y 4 fueron: neutropenia 16.1%, diarrea 11.3%, náusea y vómito 1.6% (322). No hay estudios randomizados publicados comparando FOLFIRI vs. FOLFIRI con Bevacizumab. Un estudio randomizado que incluyó 1137 con cáncer colorrectal metastásico KRAS no mutado vírgenes de tratamiento buscó determinar el beneficio de la adición de Cetuximab ($n = 578$) o Bevacizumab ($n = 559$) a mFOLFOX6 o FOLFIRI. La mediana de seguimiento fue 47.4 meses, resultaron 263 sobrevivientes y de ellos el 82% habían progresado. La mediana de SG fue 30 meses para el grupo que recibió Cetuximab/Quimioterapia y 29 meses para el grupo que recibió Bevacizumab/Quimioterapia (HR 0.88.CI 95%, 0,77-1,01; $p = 0.08$). La mediana de SLP fue 10.5 meses para el grupo que recibió Cetuximab/Quimioterapia y

10.6 meses para el grupo que recibió Bevacizumab/Quimioterapia (HR 0.95 (CI 95%, 0.84-1.08; p = 0.45). Las tasas de respuesta tampoco fueron significativamente diferentes (59.6% vs 55.2% para Cetuximab y Bevacizumab, respectivamente (diferencia, 4.4%, CI 95%, 1.0% -9.0%, p = 0.13). Por tanto, no hubieron diferencias significativas en tasa de sobrevida cuando se comparó Cetuximab vs. Bevacizumab asociado a quimioterapia en pacientes con Cáncer de colon metastásico KRAS no mutado. (313)

40. En pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, **se recomienda** FOLFIRI como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio de fase III que incluyó 360 pacientes con cáncer colorrectal metastásico no tratados previamente fueron randomizados a recibir FOLFIRI (Irinotecan 180 mg/m2 día 1, LV 100 mg/m2 en Infusión de 2 horas seguido de 5-FU 400 mg/m2 en bolo y 5-FU 600 mg/m2 en Infusión de 22 horas días 1 y 2 cada 2 semanas) o a FOLFOX4 (Oxaliplatino 85 mg/m2 día 1, LV 100 mg/m2 en Infusión de 2 horas seguido de 5-FU 400 mg/m2 en bolo y 5-FU 600 mg/m2 en Infusión de 22 horas días 1 y 2 cada 2 semanas). La tasa de respuesta fue 31% para el grupo que recibió FOLFIRI y 34% para el grupo que recibió FOLFOX4 (p=0.60). En ambos grupos la mediana del tiempo a la progresión fue 7 meses, la duración de la respuesta fue 9 vs 10 meses y la SG fue 14 vs 15 meses respectivamente, cuyas diferencias fueron no estadísticamente significativas. Las toxicidades fueron moderadas para grupos de pacientes; la alopecia y los trastornos gastrointestinales fueron mayores en el grupo que recibió FOLFIRI y la trombocitopenia y neuropatía sensorial fue mayor en el grupo que recibió FOLFOX4. Las toxicidades grado 3 y 4 fueron poco comunes en ambos grupos. Por tanto, al no evidenciarse diferencias significativas en tasas de respuesta y tasas de sobrevida, ambas terapias son efectivas como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (318,323).

41. En pacientes con cáncer de colon con metástasis sincrónica pulmonar y/o hepática irresecables, **se sugiere** FOLFOXIRI con o sin Bevacizumab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Una revisión sistemática tuvo por objetivo determinar la sobrevida global, sobrevida libre de progresión, la tasa de respuesta y la tasa de conversión a cirugía R0 en pacientes con cáncer de colon metastásico irresecable luego de la administración de FOLFOXIRI con Bevacizumab. Once estudios publicados entre 2010-2016 evaluaron la combinación de FOLFOXIRI con Bevacizumab y reunieron los criterios de inclusión. Estos estudios incluyeron en total 889 pacientes y 887 pacientes fueron clínicamente evaluables para determinar la tasa de respuesta global. La tasa de respuesta objetiva a FOLFOXIRI con Bevacizumab fue 69%. La tasa de conversión quirúrgica global fue 39.1% y la tasa de conversión quirúrgica R0 fue 28.1%. La mediana de sobrevida global fue 30.2 meses en 6 estudios en los cuales la data estuvo disponible, y la sobrevida libre de progresión fue 12.4 meses en 9 estudios en los cuales la data estuvo disponible. En el análisis de meta-regresión, las variables significativas asociadas a conversión quirúrgica fueron enfermedad limitada al hígado y un mayor número de ciclos administrados (cerca a 12). En pacientes con cáncer colorrectal metastásico irresecable, FOLFOXIRI con Bevacizumab se asocia a mayor tasa de respuesta global, lo que conlleva a mayor probabilidad de conversión quirúrgica de las metástasis a distancia hasta en 40%, y de este grupo hasta un 25% puede alcanzar R0 (324).

iii. Tratamiento del cáncer de colon metastásico metacrónico resecable

42. En pacientes con cáncer de colon con metástasis metacrónicas resecables, **se recomienda** resección solo en oligometastasis hepática y/o pulmonar. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio retrospectivo analizó la SG y los factores pronósticos asociados en 66 pacientes con cáncer de pulmón e hígado sometidos a metastasectomía luego del control del primario. El grupo de CCR sincrónico (n=57) fue definido como pacientes con metastasectomía dentro de los 3 meses de cirugía del primario. El resto de pacientes (n=9) constituyó el grupo de CCR metacrónico. Tras una mediana de seguimiento de 126 meses desde la cirugía del primario. La tasa de SG fue de 73.4%. No hubo diferencias entre los grupos sincrónicos y metacrónicos. La distribución (compromiso de mitad del hígado o ambos) y multiplicidad de la metástasis pulmonar fueron predictores de peor pronóstico según el análisis multivariado(325). Durante la última década, la cirugía de la metástasis se ha establecido como parte de la terapia multimodal en pacientes con metástasis hepática del CCR. Basado en estudios prospectivos y múltiples retrospectivos, demostrando una tasa a 5 años del 30 al 50%(326). Las tasas de supervivencia no difieren entre los pacientes con CCR sincrónico o metacrónico. El consenso de registro europeo de Cancer Care (EURECCA) sugiere cirugía inicial para pacientes que solo tienen lesiones metacrónicas de hasta 2.0 cm debido al potencial riesgo de una respuesta radiológica completa si el tratamiento comienza con quimioterapia. El propósito de este consenso es alentar la cirugía al inicio para pacientes con factores pronósticos favorables, pero se concluyó que no hay evidencia al momento para establecer factores individuales que seleccionarán a un grupo específico de individuos(327).

43. En pacientes con cáncer de colon con metástasis metacrónicas resecables, **se recomienda** terapia neoadyuvante con FOLFOX o CAPOX y posterior resección como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El sustento del uso de la quimioterapia preoperatoria es que permite al clínico evaluar el efecto del tratamiento sobre el tumor antes de la resección y sirve como una prueba in vivo de quimiosensibilidad tumoral. Esta información puede ser particularmente importante en pacientes cuya presentación inicial es con metástasis hepáticas sincrónicas. La progresión tumoral durante la quimioterapia preoperatoria se asocia con resultados deficientes, incluso en pacientes que pueden someterse a una resección completa de todas las metástasis hepáticas. Las lesiones metacrónicas pueden ser tratadas con cirugía de inicio o con un régimen multimodal perioperatorio y cirugía posterior descrito en el estudio EORTC 40983 en donde 364 pacientes con cáncer de colon metastásico se randomizaron a 6 ciclos de FOLFOX perioperatorio seguido de cirugía y otros 6 ciclos de FOLFOX adyuvante vs el grupo control tratado con cirugía sola. En este estudio hubo una ganancia absoluta de 7.3% de SLP (35.4% vs 28.1%), pero no se obtuvo una ganancia significativa en SG (328). La viabilidad y la seguridad de la quimioterapia preoperatoria en pacientes con cáncer de colon con metástasis hepáticas resecables está respaldada por 2 ensayos que utilizaron 3 meses de FOLFOX o CAPOX preoperatorio y CAPOX con Bevacizumab (329,330). Por otro lado, la equivalencia de FOLFOX y CAPOX es aceptable, pues estudios de calidad lo han demostrado. Sin embargo, con CAPOX se ha evidenciado menor tasa de toxicidad, especialmente en el adultos mayores (FOLFOX 75% vs CAPOX 57%; p<0.0001) (307).

44. En pacientes con cáncer de colon con metástasis metacrónicas resecables, **se sugiere** terapia neoadyuvante con FLOX y posterior resección como una opción de manejo. **(Categoría 2B, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio fase III, NORDIC-VII investigó la eficacia del esquema FLOX (5-FU en bolo/LV y Oxaliplatino) administrado de forma continua o intermitente asociado a Cetuximab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico no tratado previamente. Los pacientes fueron randomizados a recibir FLOX continuo con Cetuximab, a recibir FLOX sólo o FLOX intermitente con Cetuximab. La mediana de SLP fue de 7.9, 8.3 y 7.3 meses respectivamente para los tres grupos (no significativamente diferentes). La mediana de SG fue de 20.4, 19.7, 20.3 meses, respectivamente, y las tasas de respuesta confirmadas fueron del 41%, 49% y 47%, respectivamente. En pacientes con tumores KRAS WT, Cetuximab no proporcionó ningún beneficio adicional en comparación con FLOX solo. En pacientes con mutaciones KRAS, no se detectaron diferencias significativas, aunque se observó una tendencia hacia una mejor SLP con FLOX sólo.

Los regímenes fueron bien tolerados. Por tanto este estudio brinda información de eficacia con FLOX sólo como tratamiento neoadyuvante en este escenario (331,332).

45. En pacientes con cáncer de colon con metástasis metacrónicas resecables, **se sugiere** terapia neoadyuvante con Capecitabina o 5-FU/Leucovorina y posterior resección como una opción de manejo. **(Categoría 2B, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Una revisión sistemática comparó la eficacia y seguridad de la fluoropirimidina oral vs endovenosa en el tratamiento del cáncer colorrectal. En el escenario de los pacientes tratados con intención curativa (neoadyuvancia), la SLE no difirió entre ambos grupos (HR 0.93, IC 95% 0.87 a 1.00) esto basado en 8903 pacientes de 7 estudios con calidad de evidencia moderada. La SG tampoco fue diferente (HR 0,92; IC del 95%: 0,84 a 1,00), basado en 8902 pacientes de siete estudios con calidad de evidencia alta. Los eventos adversos grado ≥ 3 en el grupo de fluoropirimidinas orales experimentaron menor neutropenia/granulocitopenia (OR 0.14, IC 95% 0.11 a 0.16, siete estudios, 8087 participantes, evidencia de calidad moderada), estomatitis (OR 0.21, IC 95% 0.14 a 0.30, cinco estudios, 4212 participantes, pruebas de baja calidad) y cualquier grado ≥ 3 (OR 0.82, IC 95% 0.74 a 0.90; cinco estudios, 7741 participantes; evidencia de baja calidad). Hubo más síndrome mano - pie grado ≥ 3 (OR 4.59, IC 95% 2.97 a 7.10, cinco estudios, 5731 participantes, pruebas de baja calidad) en pacientes tratados con fluoropirimidinas orales.No hubo diferencias entre los participantes tratados con fluoropirimidinas orales versus endovenosas en la aparición de diarrea grado ≥ 3 (OR 1.12, IC 95% 0.99 a 1.25, nueve estudios, 9551 participantes, pruebas de muy baja calidad), neutropenia febril (OR 0.59, 95 % IC 0.18 a 1.90, cuatro estudios, 2925 participantes, pruebas de baja calidad), vómitos (OR 1.05, IC 95% 0.83 a 1.34, ocho estudios, 9385 participantes, pruebas de baja calidad), náuseas (OR 1.21, IC 95% 0.97 a 1.51, siete estudios, 9233 participantes, evidencia de baja calidad), mucositis (OR 0.64, IC 95% 0.25 a 1.62, cuatro estudios, 2233 participantes, evidencia de muy baja calidad) e hiperbilirrubinemia (OR 1.67, IC 95% 0,52 a 5,38; tres estudios, 2757 participantes, evidencia de muy baja calidad) (333). Un metanálisis de 18 ensayos clínicos de 2751 pacientes con cáncer colorrectal comparó 5-FU/LV frente al 5-FU solo y encontró un aumento en la tasa de respuesta (23% vs. 12%, $p < 0.0001$) y una pequeña aunque estadísticamente significativa mejoría en la SG al año (48 vs. 43%, $p=0.003$) (334).

46. En pacientes con cáncer de colon con metástasis metacrónicas resecables que fueron expuestos a neoadyuvancia y lograron cirugía R0, **se sugiere** observación. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: En un ensayo multicéntrico, se asignó aleatoriamente 173 pacientes cáncer colorrectal con metástasis hepáticas completamente resecaadas (R0) a cirugía sola u observación (87 pacientes) o cirugía seguida de 6 meses de quimioterapia adyuvante con un régimen mensual de 5-FU y Ácido folínico (86 pacientes). Después de una mediana de 87 meses, el análisis por intención a tratar de 171 pacientes dio los siguientes resultados: la tasa de SLE a 5 años después del ajuste para factores pronósticos principales, fue 33.5% para pacientes del grupo de quimioterapia adyuvante y del 26.7% para pacientes del grupo control (OR para recidiva o muerte = 0.66, IC 95%, 0.46 - 0.96, $p=0,028$). Además, en el grupo de quimioterapia adyuvante, se observó una tendencia al aumento de la SG sin significación estadística (SG a 5 años: grupo de quimioterapia adyuvante 51,1% vs grupo control 41,1%, OR para muerte 0.73, IC 95%, 0.48 - 1.10; $p=0.13$). A pesar de ser un régimen de quimioterapia adyuvante subóptimo, ésta proporcionó un beneficio de SLE pero no en SG. La indicación de quimioterapia sistémica después de la resección sigue siendo controvertido en pacientes con metástasis hepáticas y pulmonares metacrónicas resecables del CCR. Un estudio retrospectivo comparó quimioterapia sistémica con observación después de la resección de metástasis pulmonares en el CCR. 91 pacientes con metástasis pulmonares metacrónicas se sometieron a resección quirúrgica curativa en cinco centros. De los 91 pacientes, 63 formaron parte del grupo de quimioterapia adyuvante, mientras que 28 estaban en el grupo de solo observación. Las características fueron similares entre los dos grupos, a excepción del nivel de antígeno carcinoembrionario después de metástasis pulmonares y el uso de tratamiento adyuvante después de la resección del tumor primario. Con una mediana de

seguimiento de 46 meses (11-126), las tasas estimadas de SLE y SG a 5 años fueron 32.8 y 61.4%, respectivamente. La quimioterapia posterior a la resección pulmonar no se asoció significativamente con el SLE ($p = 0,416$) ni a SG ($p = 0,119$) (335). Por tanto la resección completa de metástasis hepáticas y pulmonares de origen colorrectal es un tratamiento potencialmente curativo; el uso de quimioterapia adyuvante después de la metastasectomía aún es controvertido debido a falta de estudios aleatorizados concluyentes, es por eso que la observación en este escenario es una alternativa de manejo.

iv. Tratamiento del cáncer de colon metastásico metacrónico irresecable

- Adyuvancia previa \leq 12 meses con FOLFOX o CAPOX

47. En pacientes con cáncer de colon con metástasis metacrónicas irresecables y terapia adyuvante previa con Oxaliplatino dentro de los 12 meses, **se recomienda** FOLFIRI o Irinotecan con o sin Bevacizumab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Un revisión sistemática, tuvo por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de Bevacizumab en combinación con Irinotecan, 5-FU bolos e infusión y Leucovorina (FOLFIRI) o Irinotecan, 5-FU bolos y Leucovorina (IFL) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. En total se evaluaron 6 estudios randomizados controlados que incluyeron 2165 pacientes, 1109 en el grupo de tratamiento (FOLFIRI con IFL y Bevacizumab) y 1056 en el grupo control (FOLFIRI con IFL monoterapia o asociado con otro agente). FOLFIRI con Bevacizumab redujo significativamente la tasa de respuesta completa comparado con FOLFIRI y Panitumumab/Cetuximab (RR 0.31, $p=0.03$) y el riesgo de eventos adversos grado 3-4 (RR 0.89, $p=0.01$). Comparado con FOLFIRI e IFL monoterapia, la adición de Bevacizumab, incrementó significativamente la tasa de respuesta parcial y la tasa de respuesta objetiva. Comparado con IFL monoterapia, la adición de Bevacizumab redujo significativamente el riesgo de progresión (RR 0.53, $P<0.00001$) y muerte (RR 0.7, $p<0.00001$), pero incrementó el riesgo de eventos adversos (RR 1.14, $p=0.0002$). La conclusión de este estudio fue que la combinación de FOLFIRI o IFL a Bevacizumab presentó una eficacia relativa alta y un perfil de toxicidad aceptable para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico irresecable (336).

48. En pacientes con cáncer de colon con metástasis metacrónicas irresecables y terapia adyuvante previa con Oxaliplatino dentro de los 12 meses, **se recomienda** FOLFIRI o Irinotecan con Cetuximab o Panitumumab en tumores RAS/BRAF no mutados como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Nivel de evidencia 1++, SIGN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio multicéntrico fase III EPIC evaluó si la adición de Cetuximab e Irinotecan prolonga la supervivencia en pacientes con metástasis colorrectal previamente tratados con fluoropirimidina y Oxaliplatino. Se randomizaron 1298 pacientes con CCR refractarios a terapia basada en Oxaliplatino a Cetuximab (400 mg/m² día 1 seguido de 250 mg/m² semanal) más Irinotecan (350 mg/m² cada 3 semanas) o Irinotecan solo. El objetivo primario fue SG y los secundarios fueron SLP, tasa de respuesta y calidad de vida. La mediana de SG fue comparable entre los grupos: 10.7 m (IC 95% 9.6 a 11.3) con Cetuximab e Irinotecan y 10 m (IC 85% 9.1 a 11.3) con solo Irinotecan (HR 0.975, IC 95% 0.854 a 1.114, $p=0.71$). La SLP fue significativamente superior con la combinación (4 vs. 2.6 meses, HR 0.692, IC 95% 0.617 a 0.776, $p=0.0001$) y resultó con mejores resultados en el análisis global de calidad de vida ($p=0.047$). Los eventos adversos descritos con la combinación fueron rash acneiforme (76 vs. 5%), diarrea (28 vs. 16%), hipomagnesemia y alteraciones de electrolitos. Neutropenia fue la toxicidad severa más frecuente en ambos brazos(337). La combinación Irinotecan con Panitumumab no es considerada por la FDA pero si por la EMA basado en un estudio fase III que evaluó la eficacia de Panitumumab más quimioterapia vs. quimioterapia sola en pacientes con CCR previamente tratados. Este estudio incluyó 1186 pacientes que habían progresado a una primera línea en base a 5-FU y se evaluó el

estado mutacional del KRAS. En los pacientes KRAS WT, la adición de Panitumumab a quimioterapia resultó en una mejora en SLP significativa (HR=0.73, IC 95% 0.59 - 0.90, p=0.004). La mediana de SLP fue de 5.9 meses para Panitumumab con FOLFIRI y de 3.9 meses para FOLFIRI solo. No hubo diferencias significativas en SG en las pacientes con KRAS WT (HR=0.85, IC 95% 0.70 - 1.04, p=0.12). Con respecto a la tasa de respuesta objetiva (TRO) esta fue del 35% (IC 95%, 30 - 41%) en el brazo de Panitumumab con FOLFIRI vs. 10% en el brazo de FOLFIRI (IC 95%. 7 - 14%) (338).

- **Adyuvancia previa > 12 meses con FOLFOX, CAPOX, 5-FU/Leucovorina, Capecitabina o sin quimioterapia previa.**

49. En pacientes con cáncer de colon con metástasis metacrónicas irresecables y terapia adyuvante previa con Oxaliplatino con un intervalo mayor de 12 meses, **se recomienda** manejo sistémico con Oxaliplatino. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio REOX evaluó la eficacia de re-exponer a Oxaliplatino a 83 pacientes con cáncer colorrectal metastásico. La edad media fue 53.5 años, tumor primario de colon 67.5% y de recto 32.5% y la mediana de seguimiento fue de 31 meses. La mayoría usó REOX como 3ra o 4ta línea: 48.2% y 25.3% respectivamente. La mediana a la falla del tratamiento luego de REOX fue de 6.04 meses, la mediana de SG fue de 10.04 meses y la respuesta objetiva fue de 56.6%, mientras que el 42.2% tuvo progresión de enfermedad. Los autores concluyen que esto podría estar relacionado con la progresión de las clonas celulares sensibles a la droga después de un lapso de tiempo desde la exposición anterior (339,340). Los pacientes con cáncer colorrectal metastásico que han recibido Oxaliplatino, 5-FU e Irinotecan (con o sin Bevacizumab) y una terapia con anti EGFR si son KRAS WT no tienen mayores opciones de tratamiento; un estudio evaluó la eficacia de repetir 5-FU y Oxaliplatino (FOX) en este escenario, 20 pacientes fueron elegibles para el análisis. La TRG fue de 18% y la tasa de EE fue 47%. La mediana de SLP fue de 3.7 meses y la mediana de SG de 7.8 meses con una tasa de supervivencia al año del 37% (339).

H. Secuencia propuesta del tratamiento sistémico en el manejo del cáncer de colon metastásico

i. Tratamiento previo con terapia basada en Oxaliplatino

50. En pacientes con cáncer de colon metastásico con exposición previa a Oxaliplatino, **se recomienda** FOLFIRI o Irinotecan con o sin Bevacizumab como una opción de manejo. **(Recomendación A, SIGN) (Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Una revisión sistemática que incluyó estudios prospectivos y retrospectivos que evaluaron la eficacia de FOLFIRI con Bevacizumab como segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer colon metastásico tratados con Oxaliplatino pero no con Bevacizumab. La tasa de respuesta global fue 26%, la mediana de SLP fue de 8.3 meses y la SG fue de 17.2 meses. La conclusión fue que, FOLFIRI con Bevacizumab es una alternativa razonable y efectiva en pacientes con CCR metastásico pre tratados con Oxaliplatino (341). Una revisión sistemática tuvo por objetivo determinar la eficacia de quimioterapia de segunda línea (monoterapia o tratamiento combinado) en pacientes con cáncer de colon metastásico que progresaron, recurrieron o que no respondieron a una primera línea de quimioterapia. Se incluyeron en total 7 estudios randomizados, y se encontró que Irinotecan como quimioterapia de segunda línea ofrece beneficio moderado en la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión respecto al mejor soporte médico y 5-FU (342). Un estudio fase II, evaluó la combinación de Irinotecan con Bevacizumab en pacientes con cáncer de colon metastásico previamente tratados con Fluoropirimidinas, Oxaliplatino y Bevacizumab. Se encontró una mediana de SLP de 5.7 meses y una tasa de respuesta de 6.7%. Entre los eventos adversos grado 3/4 detectados estuvieron la leucopenia (36.7%), trombocitopenia (26.7%), anemia (30%), diarrea (3.3%) e hipertensión (3.3%),

la mediana de SG fue 11.8 meses y la intensidad de dosis relativa fue de 94.5% y 96.3% para Irinotecan y Bevacizumab (343).

51. En pacientes con cáncer de colon metastásico con exposición previa a terapia basada en Oxaliplatino con Bevacizumab, **se recomienda FOLFIRI con Ramucirumab** como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio fase III RAISE doble ciego, evaluó 1072 pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que progresaron durante o después del tratamiento de primera línea con Bevacizumab, Oxaliplatino y una fluoropirimidina y que luego fueron expuestos a Ramucirumab (8 mg/kg EV cada dos semanas) en combinación con FOLFIRI vs. placebo hasta la progresión, toxicidad inaceptable o muerte. La mediana de sobrevida fue modesta pero significativamente superior con Ramucirumab (13.3 vs. 11.7 meses, $p=0.0219$) y la mediana de SLP (5.7 vs. 4.5 meses, $p<0.0005$). Las tasas de respuesta objetiva fue comparable en los dos brazos. Los eventos adversos grado 3 ó más fueron superiores con Ramucirumab como neutropenia (38 vs. 23%), hipertensión (11 vs. 3%) y fatiga (12 vs. 8%) (344).

52. En pacientes con cáncer de colon metastásico con exposición previa a Oxaliplatino, **se recomienda FOLFIRI o Irinotecan con o sin Cetuximab o Panitumumab** en tumores RAS/BRAF no mutados como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El ensayo clínico randomizado ITACa tuvo por uno de sus objetivos determinar el rol del Cetuximab y Bevacizumab en segunda de línea de tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico KRAS no mutado. Estos pacientes recibieron QT (FOLFIRI o FOLFOX-4) sólo, QT con Cetuximab, QT con Bevacizumab o QT, Bevacizumab y Cetuximab. Se encontró una mejor SLP y SG no estadísticamente significativas en el grupo de QT con Cetuximab comparado al grupo de QT (6.2 vs 3.4 meses, HR 0.64, IC 95%, 0.35–1.16, $p=0.144$ y 9.3 vs 11.1 meses, HR 1.13, IC 95%, 0.70–2.44, $p=0.402$; respectivamente); sin embargo cuando se agregó Cetuximab a la combinación de QT/Bevacizumab la SLP fue menor (4.9 vs 7.7 meses, HR 1.31, IC 95%, 0.76–2.26, $p=0.330$) ((345). Un estudio fase III evaluó la asociación de FOLFIRI con Panitumumab vs FOLFIRI sólo como segunda línea en 1186 pacientes con cáncer colorrectal metastásico y encontró que la SLP fue significativamente mejor en el grupo de la combinación (6.7 meses vs 4.9 meses, HR 0.82, IC 95%, 0.69 - 0.97, $p=0.023$) y se observó una tendencia a una mayor SG en el grupo de la combinación pero no significativa (14.5 vs 12.5 meses, HR 0.92, IC 95%, 0.78-1.10, $p=0.37$). La tasa de respuesta cuando se añadió Panitumumab a FOLFIRI mejoró de 10% a 36% ($P < 0.0001$). Un análisis posterior mostró una mejora en la SLP con FOLFIRI con Panitumumab en los pacientes con exposición previa a Oxaliplatino y Bevacizumab (mediana 6.4 versus 3.7 meses; HR 0.58; IC 95% 0.37-0.90; $p=0.014$) (346). El estudio clínico fase III EPIC evaluó la combinación de Irinotecan/Cetuximab versus Irinotecan sólo en pacientes con cáncer colorrectal metastásico RAS no mutado, que habían fallado a una línea previa con fluoropirimidinas y Oxaliplatino. Se randomizaron 1298 pacientes con cáncer colorrectal refractarios a terapia basada en Oxaliplatino a Cetuximab (400 mg/m² día 1 seguido de 250 mg/m² semanal) más Irinotecan (350 mg/m² cada 3 semanas) o Irinotecan solo. La mediana de SG fue comparable entre los grupos: 10.7 m (IC 95% 9.6 a 11.3) con Cetuximab e Irinotecan y 10 m (IC 85% 9.1 a 11.3) con solo Irinotecan (HR 0.975, IC 95% 0.854 a 1.114, $p=0.71$). La SLP fue significativamente superior con la combinación (4 vs. 2.6 meses, HR 0.692, IC 95% 0.617 a 0.776, $p=0.0001$), en la tasa de respuesta (16.4% vs 4.2%; $p<0.0001$) y además se obtuvieron mejores resultados en el análisis global de calidad de vida ($p=0.047$). Los eventos adversos descritos con la combinación fueron rash acneiforme (76 vs. 5%), diarrea (28 vs. 16%), hipomagnesemia y alteraciones de electrolitos. Neutropenia fue la toxicidad severa más frecuente en ambos brazos (337). Por otro lado, un estudio fase II de 37 pacientes con cáncer colorrectal metastásico KRAS no mutado, previamente tratados con fluoropirimidinas, Oxaliplatino e Irinotecan fue expuesto a Irinotecan con Panitumumab. Se encontró una respuesta parcial en 22.9% y enfermedad estable en 17.1%. La mediana de SLP fue 2.7 meses y la SG fue 6.3 meses. El rash acneiforme grado 3 o mayor fue desarrollado en el 25.7% de los pacientes. (347).

ii. Tratamiento previo con Irinotecan con o sin Oxaliplatino o FOLFOXIRI

53. En pacientes con cáncer de colon metastásico con exposición previa a Irinotecan con o sin Cetuximab o Panitumumab sin Oxaliplatino, **se recomienda** FOLFOX o CAPOX con o sin Bevacizumab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: Cuatro ensayos multicéntricos han evaluado la eficacia de oxaliplatino después de la falla a Irinotecan. Un estudio fase III randomizó 463 pacientes con cáncer de colon metastásico que progresaron a Irinotecan, 5-FU y Leucovorina (IFL), a recibir 5-FU monoterapia, Oxaliplatino monoterapia o FOLFOX-4 (348). FOLFOX-4 fue superior a 5-FU/LV u Oxaliplatino monoterapia en tasa de respuesta objetiva (9% para FOLFOX-4 y 0% para 5-FU/LV), tiempo a la progresión (4.6 vs 2.7 vs 1.6 meses, respectivamente). Oxaliplatino como agente único no fue superior a 5-FU en ninguna medida de eficacia. Los pacientes tratados con FOLFOX-4 experimentaron una mayor incidencia de toxicidad comparado con 5-FU/LV, pero fueron manejables y no generó mayor tasa de discontinuación de tratamiento o mortalidad (348). Otro estudio fase III randomizó 627 pacientes con cáncer de colon metastásico que progresaron a Irinotecan, a recibir FOLFOX o CAPOX. La mediana TP fue similar para ambos tratamiento (4,8 vs. 4,7 meses); así como, la mediana de SG (12,5 vs. 11,9 meses). Los perfiles de toxicidad también fueron similares; sin embargo, se presentó una mayor incidencia de diarrea grado 3-4 y síndrome mano / pie en el grupo que recibió CAPOX (349). El estudio europeo ML18147 fase III evaluó 820 pacientes con cáncer colon metastásico que progresaron hasta 3 meses después de discontinuar una primera línea de tratamiento basado en Bevacizumab. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir segunda línea de tratamiento con o sin Bevacizumab 2.5 mg/kg por semana. La elección de quimioterapia de segunda línea basado en Oxaliplatino o Irinotecan, depende de la primera línea de quimioterapia utilizada. Aquellos que recibieron Bevacizumab tuvieron una mejor mediana de tiempo a la progresión (5.7 vs. 4.1 meses) y de SG (11.2 vs. 9.8 meses) en comparación con aquellos que no recibieron Bevacizumab (350). La conclusión de este estudio fue que la inhibición permanente del factor de crecimiento epidérmico vascular con Bevacizumab y segunda línea de quimioterapia más allá de la progresión muestra beneficio clínico en pacientes con cáncer colon metastásico (350).

54. En pacientes con cáncer de colon metastásico con exposición previa a Irinotecan sin Oxaliplatino, **se recomienda** rechallenge con Irinotecan asociado a Cetuximab o Panitumumab en tumores RAS/BRAF no mutados como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio randomizado BOND incluyó 3289 pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no respondieron Irinotecan y asignó al azar a pacientes que continuaran con Cetuximab solo o Cetuximab con Irinotecan. La mediana de TP mejoró significativamente con la combinación de Cetuximab con Irinotecan en comparación con Cetuximab como agente único (4.1 vs 1.5 meses, $p < 0.001$). Hubo una tendencia hacia una mejor SG con la combinación de Cetuximab con Irinotecan (351) Un estudio fase II, ASPECCT, enroló 999 pacientes con cáncer colorrectal metastásico KRAS WT con refractariedad a quimioterapia para comparar Cetuximab y Panitumumab. 499 pacientes recibieron Panitumumab y 500 recibieron Cetuximab, la mediana de SG fue 10.4 meses (IC 95%, 9.4 - 11.6) con Panitumumab y 10 meses con Cetuximab (IC 95% 0.84-1.11). La incidencia de efectos adversos de cualquier grado y grado 3 - 4 fue similar en ambos grupos, la toxicidad dérmica grado 3 - 4 ocurrió en 62 (13%) pacientes del grupo que recibió Panitumumab y 48 (10%) del grupo que recibió Cetuximab. Las reacciones asociadas a infusión grado 3 - 4 fueron menores en el grupo de Panitumumab ($< 0.05\%$ vs 2%) y la ocurrencia de hipomagnesemia fue mayor en el grupo de Panitumumab (7% vs 3%) (351,352).

55. En pacientes con cáncer de colon metastásico con exposición previa a Irinotecan sin Oxaliplatino, **se sugiere** monoterapia con Cetuximab o Panitumumab en tumores RAS/BRAF no mutados en pacientes que no toleren Irinotecan, como una opción de manejo. **(Categoría 3, NCCN) (Débil a favor)**

Resumen de la evidencia: Un estudio retrospectivo de un centro oncológico japonés, evidenció la eficacia y seguridad de Cetuximab como monodroga en pacientes con cáncer de colon metastásico KRAS WT refractario. Se obtuvo una tasa de control de enfermedad del 38%, una mediana de TP de 9.2 semanas (IC 95%, 7.2 - 12.4) y una mediana de SG de 49.4 semanas (IC 95%, 30.1 - 68.8) (353). Un estudio retrospectivo reportó la experiencia con Panitumumab monodroga en pacientes con cáncer colorrectal metastásico KRAS WT que habían progresado a una terapia basada en fluoropirimidinas y no eran candidatos o se rehusaban a quimioterapia de segunda línea, usualmente Irinotecan. La mediana de SLP fue de 3.4 meses (IC 95%, 2.4 - 4.4 meses) y la mediana de SG fue de 11.4 meses (IC 95%, 1,2 - 21,6). 10 (32.3%) pacientes lograron respuesta parcial según RECIST y 15 (48.4%) pacientes alcanzaron el control de la enfermedad (RO + EE) (354).

56. En pacientes con cáncer de colon metastásico con exposición previa a Irinotecan, FOLFOX o CAPOX con o sin Bevacizumab, **se recomienda** Irinotecan con Cetuximab o Panitumumab en tumores RAS/BRAF no mutados como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio randomizado BOND brindó a los oncólogos la experiencia del efecto del Cetuximab con Irinotecan o Cetuximab sólo en pacientes resistentes a Irinotecan con muchos historiales de tratamiento diferentes. En términos de eficacia, la TRG del 23% para el brazo de combinación y el 11% para el brazo de agente único con Cetuximab fue interesante. El control de la enfermedad (RC + RC + EE) fue 56% para el grupo Cetuximab con Irinotecan y 32% el grupo de Cetuximab sólo. La TR y el TP fueron estadísticamente significativos a favor de la terapia de combinación; $p=0.0074$ y $p < 0.0001$, respectivamente. La respuesta a Cetuximab con Irinotecan fue independiente del número de líneas de terapia previas (de una a dos frente a tres líneas) y del número y tipo de quimioterapia previa y también independiente de la expresión de EGFR determinada por IHC. No se encontraron diferencias estadísticas en la SG entre ambos grupos. (351). El estudio multicéntrico, no controlado, Mabel, incluyó 1147 pacientes con cáncer colorrectal metastásico con expresión EGFR que progresaron a regímenes asociados a Irinotecan. Después de la inclusión en el estudio, estos pacientes recibieron el mismo régimen de Irinotecan al que habían fallado previamente con Cetuximab (Dosis de carga de 400 mg/m² y luego 250 mg/m² por semana). El tratamiento fue bien tolerado; la diarrea y la erupción cutánea fueron los efectos secundarios más comunes (se produjeron trastornos de la piel de grado 3/4 o subcutáneo en el 19% de los pacientes). La tasa de SLP evaluada a las 12 semanas fue del 61% para todos los regímenes de Irinotecan, y evaluada a las 24 semanas, fue del 30-39% según el esquema de Irinotecan. La mediana de SG fue de 9.2 meses; un resultado que es bastante similar al estudio BOND (8,6 meses), mientras que la TRG fue del 20% (3 RC; 228 RP) y el 45% logró el control de la enfermedad (231 respondedores y 287 pacientes mantuvieron EE) (355)

57. En pacientes con cáncer de colon metastásico con exposición previa a FOLFOXIRI, **se recomienda** Irinotecan con Cetuximab o Panitumumab en tumores RAS/BRAF no mutados como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor).**

Resumen de la evidencia: Se sabe que Panitumumab y Cetuximab son tratamientos efectivos para el cáncer colorrectal metastásico KRAS no mutado. Sin embargo, no está claro cuál de estos dos agentes biológicos confiere el mayor beneficio cuando se combina con irinotecan en pacientes previamente tratados con fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan. Un estudio retrospectivo comparativo, analizó los datos de 139 pacientes que recibieron Panitumumab o Cetuximab en combinación con Irinotecan. La tasa de respuesta fue 34% en el grupo Panitumumab más Irinotecan y de 20% en el grupo Cetuximab más Irinotecan. La mediana de SLP fue de 4.3 y 5.7 meses en los grupos Panitumumab y Cetuximab, respectivamente. La mediana de SG fue de 13.6 meses con Panitumumab y 11.2 meses con Cetuximab. Este estudio concluyó que Panitumumab más irinotecan muestra un buen perfil de toxicidad y eficacia similar al de Cetuximab más irinotecan (356).

58. En pacientes con cáncer de colon metastásico con exposición previa a dos líneas de tratamiento **se recomienda** Regorafenib como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor) (Preferido)**

Resumen de la evidencia: El estudio fase III CORRECT analizó 760 pacientes con cáncer de colon metastásico que habían progresado durante o luego de completar la última terapia estándar con 5-FU, Oxaliplatino, Irinotecan, Bevacizumab y/o anti-EGFR en pacientes con KRAS WT (exón 2). Todos los pacientes recibieron el mejor manejo de soporte y fueron randomizados 2:1 a Regorafenib 160 mg diarios vs. placebo hasta la progresión, muerte, toxicidad severa o retiro voluntario. Regorafenib alcanzó una sobrevida global de 6.4 meses vs. 5 meses (HR 0.77, IC 95% 0.64 - 0.94, $p=0.0052$). La SLP también favoreció a Regorafenib con una HR de 0.49 (IC 95% 0.42 - 0.58, $p<0.0001$) y una mediana de 1.9 meses vs. 1.7 meses. En el análisis de subgrupos, Regorafenib tuvo un efecto más pronunciado en pacientes con cáncer de colon comparado con cáncer de recto, aunque la SLP fue similar entre los grupos. Solo 1% de los pacientes en el brazo de tratamiento logró respuesta objetiva e incluso 41% experimento control de enfermedad, indicando que el efecto clínico de la droga es por estabilización de la enfermedad en vez de reducción del tumor. Los efectos adversos fueron mayores en el grupo de Regorafenib (93%), siendo la reacción dérmica en manos y pies la más frecuente (357). El resultado positivo del estudio CORRECT fue confirmado en un estudio fase III pequeño, randomizado, doble ciego, placebo control; conducido en Asia (CONCUR). 204 pacientes con CCR que habían progresado al menos a dos líneas de terapias previas fueron reclutados de 25 centros para recibir Regorafenib 160 mg diarios vs. placebo. Es importante destacar que a los pacientes reclutados se les permitió haber recibido anteriormente una terapia antiangiogénica dirigida, pero esto no era un requisito para la participación. El objetivo primario favoreció a Regorafenib, con una mediana de SG de 8.8 meses vs. 6.3 meses (HR 0.55, IC 95% 0.40 - 0.77, $p=0.00016$); además se observó una mejora en SLP y control de la enfermedad. En el análisis de subgrupos, los pacientes que no fueron expuestos a terapia dirigida tuvieron un HR para SG de 0.31 (IC 95% 0.19 - 0.53) en favor de Regorafenib comparado a 0.78 (IC 95% 0.51 - 1.19) para aquellos con exposición previa a terapia biológica similar a los resultados reportados por el estudio CORRECT (358).

iii. Tratamiento de pacientes con tumores con deficiencia de los genes reparadores del DNA o con alta inestabilidad microsatelital

59. En pacientes con cáncer de colon metastásico con exposición previa a quimioterapia basada en Irinotecan con o sin Oxaliplatino asociado o no a terapia biológica, **se recomienda** Nivolumab o Pembrolizumab en tumores con deficiencia de los genes reparadores del DNA o con alta inestabilidad microsatelital como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

Resumen de la evidencia: El estudio fase II, CheckMate-142 enroló 74 pacientes con cáncer colorectal metastásico con dMMR/MSI - H que progresaron durante o luego de la terapia sistémica o que presentaron intolerancia de al menos una línea previa de quimioterapia, incluyendo 5 - FU, Oxaliplatino o Irinotecan. El objetivo primario fue la tasa de respuesta objetiva. Luego de un seguimiento de 12 meses, 31.1% de los pacientes lograron una tasa de respuesta objetiva y 69% lograron el control de la enfermedad por más de 12 semanas. La mediana de duración de respuesta no fue alcanzada. Los efectos adversos grado 3-4 relacionados al tratamiento con el fármaco fueron concentraciones elevadas de lipasa (6.8%) y amilasa (2.3%). 23 (31%) pacientes murieron durante el estudio; ninguna de estas muertes se consideró relacionada con el tratamiento por el investigador (359). Basado en el conocimiento del microambiente tumoral inmunogénico en tumores MSI-H, así como en la respuesta dramática documentada en un paciente con terapia anti-PD-1, se realizó un estudio con Pembrolizumab que incluyó tres cohortes de pacientes: Cáncer colorrectal MSI-H, cánceres no colorrectales MSI-H y cánceres colorrectales MSS. En el informe inicial de este ensayo, cuatro (40%) de 10 pacientes con cáncer colorrectal MSI-H lograron una respuesta objetiva inmunomediada con una SLP a las 20 semanas del 78%. Los resultados actualizados recientemente han sido alentadores, con 16 (57%) de 25 pacientes que lograron respuestas objetivas y un adicional de nueve (32%) con enfermedad estable. La mediana de SLP

no se ha alcanzado. En el estudio Fase II Keynote-016, Pembrolizumab logró una TRG del 62% en pacientes con deficiencia del MMR vs el 0% en pacientes con MMR deficiente (360). El estudio multicéntrico fase II Keynote-164 (NCT02460198), aún en estudio, tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de Pembrolizumab en pacientes con cáncer colorrectal y MSI-H previamente tratados. Dentro de los criterios de elegibilidad se consideró la evidencia de ≥ 2 cambios alélicos usando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la pérdida de la expresión de ≥ 1 proteína MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 por inmunohistoquímica, así como haber recibido terapia basada en 5-FU, Oxaliplatino, Irinotecan, Bevacizumab, Cetuximab o Panitumumab (361).

7.6.3 Esquemas de tratamiento sistémico

Tabla N° 12: Esquemas de tratamiento sistémico según escenario clínico

Escenario	Esquema siglas	Rango de dosis	AUNA (Grade)
Perioperatorio/ Adyuvancia³ Quimioterapia post - operatoria	mFOLFOX 4	Oxaliplatino 85 mg/m ² EV día 1 ¹ Leucovorina 200 mg/m ² EV día 1 y 2 ² 5-FU 400 mg/m ² bolo EV día 1 y 2, luego 5 - FU 600 mg/m ² infusión continua de 22 h. día 1 y 2 (Total 2000 mg/m ² en bolo e infusión continua) Repetir cada 2 semanas	FUERTE A FAVOR
	mFOLFOX 6	Oxaliplatino ¹ 85 mg/m ² EV día 1 Leucovorina ² 400 mg/m ² EV día 1 5-FU 400 mg/m ² bolo EV día 1 , luego 5 - FU 1200 mg/m ² por 2 días (Total 2400 mg/m ² en 46 - 48 h. de infusión continua) Repetir cada 2 semanas	FUERTE A FAVOR
	5-FU/LV2	Leucovorina ² 400 mg/m ² EV día 1, luego 5-FU 400 mg/m ² bolo EV día 1 , luego 5 - FU 1200 mg/m ² por 2 días (Total 2400 mg/m ² en 46 - 48 h. de infusión continua) Repetir cada 2 semanas	FUERTE A FAVOR
	5-FU/LV1	Leucovorina ² 500 mg/m ² bolo EV semanal por 6 sem 5-FU 500 mg/m ² bolo EV semanal por 6 sem Repetir cada 8 semanas	FUERTE A FAVOR
	Capecitabina	Capecitabina 850 - 1250 mg/m ² VO 2 veces al día durante 14 días Repetir cada 3 semanas	FUERTE A FAVOR
	CAPOX	Oxaliplatino ¹ 130 mg/m ² EV día 1 Capecitabina 1000 mg/m ² VO 2 veces al día durante 14 días	FUERTE A FAVOR

		Repetir cada 3 semanas	
	¹ En infusión de 2 hrs o una infusión más corta de 1 mg/m ² /min. La leucovorina debe coincidir con el tiempo de infusión del oxaliplatino. ² Leucovorina 400 mg/m ² es equivalente a levoleucovorina 200 mg/m ² ³ De preferencia 6 meses de tratamiento perioperatorio.		
Metastásico	mFOLFOX 4	Oxaliplatino 85 mg/m ² EV día 1 ¹ Leucovorina 200 mg/m ² EV día 1 y 2 ² 5-FU 400 mg/m ² bolo EV día 1 y 2, luego 5 - FU 600 mg/m ² infusión continua de 22 hrs día 1 y 2 (Total 2000 mg/m ² en bolo e infusión continua) Repetir cada 2 semanas	FUERTE A FAVOR
	mFOLFOX 6	Oxaliplatino ¹ 85 mg/m ² EV día 1 Leucovorina ² 400 mg/m ² EV día 1 5-FU 400 mg/m ² bolo EV día 1 , luego 5 - FU 1200 mg/m ² por 2 días (Total 2400 mg/m ² en 46 - 48 h. de infusión continua) Repetir cada 2 semanas	FUERTE A FAVOR
	CAPOX	Oxaliplatino ¹ 130 mg/m ² EV día 1 Capecitabina 1000 mg/m ² VO 2 veces al día durante 14 días Repetir cada 3 semanas	FUERTE A FAVOR
	FOLFIRI	Irinotecan ⁴ 180 mg/m ² EV en 30 - 90 min, día 1 Leucovorina ² 400 mg/m ² EV día 1 5 - FU 400 mg/m ² EV en bolo día 1 5 - FU 1200 mg/m ² por 2 días (Total 2400 mg/m ² en 46 - 48 h de infusión continua) Repetir cada 2 semanas	FUERTE A FAVOR
	FOLFOXIRI	Irinotecan ⁴ 165 mg/m ² EV día 1 Leucovorina ² 400 mg/m ² EV día 1 5 - FU 1600 mg/m ² por 2 días (Total 3200 mg/m ² en 48 h de infusión continua, iniciando el día 1) Repetir cada 2 semanas	FUERTE A FAVOR
	IROX	Oxaliplatino ¹ 85 mg/m ² EV, seguido de Irinotecan 200 mg/m ² EV en 30 - 90 min Repetir cada 3 semanas	FUERTE A FAVOR
	Capecitabina	Capecitabina 850 - 1250 mg/m ² VO 2 veces al día durante 14 días Repetir cada 3 semanas	FUERTE A FAVOR
	Irinotecan	Variante 1: Irinotecan 125 mg/m ² EV en 30 - 90	FUERTE A FAVOR

	<p>min, día 1 y 8 Repetir cada 3 semanas</p> <p>Variante 2: Irinotecan 180 mg/m² EV en 30 - 90 min, día 1 Repetir cada 2 semanas</p> <p>Variante 3: Irinotecan 300 - 350 mg/m² EV en 30 - 90 min, día 1 Repetir cada 3 semanas</p>	
FOLFOX / FOLFIRI / FOLFOXIRI + Bevacizumab	Bevacizumab 5 mg/kg EV día 1 Repetir cada 2 semanas	FUERTE A FAVOR (Preferido)
FOLFOX / FOLFIRI + Panitumumab	Panitumumab 6 mg/kg EV en 60 minutos, día 1 Repetir cada 2 semanas	FUERTE A FAVOR (Preferido)
FOLFOX / FOLFIRI / Irinotecan + Cetuximab	Variante 1: Cetuximab 400 mg/m ² EV en infusión de 2 hrs, luego Cetuximab 250 mg/m ² EV en infusión de 60 minutos, semanal	FUERTE A FAVOR (Preferido)
	Variante 2: Cetuximab 500 mg/m ² en infusión de 2 hrs, cada 2 semanas	
FOLFIRI/ Irinotecan + Ramucirumab	Ramucirumab 8 mg/kg en 60 min, día 1 Repetir cada 2 semanas	FUERTE A FAVOR
CAPOX / Capecitabina + Bevacizumab	Bevacizumab ³ 7.5 mg/kg EV día 1 Repetir cada 3 semanas	FUERTE A FAVOR
Regorafenib	Regorafenib ⁵ 160 mg VO durante 21 días Repetir cada 28 días	FUERTE A FAVOR (Preferido)
Nivolumab	Variante 1: Nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas	FUERTE A FAVOR
	Variante 2: Nivolumab 240 mg EV cada 2 semanas	
Pembrolizumab	Pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas	FUERTE A FAVOR
<p>¹En infusión de 2 hrs o una infusión más corta de 1 mg/m²/min. La leucovorina debe coincidir con el tiempo de infusión del oxaliplatino. ²Leucovorina 400 mg/m² es equivalente a levoleucovorina 200 mg/m² ³Bevacizumab es seguro a una tasa de infusión de 0.5 mg/kg/min (5 mg/kg en 10 min y 7.5 mg/kg en 15 min) ⁴La leucovorina debe coincidir con el tiempo de infusión del irinotecan. ⁵Es una práctica común iniciar con una dosis baja de Regorafenib (80 o</p>		

	120 mg) y luego escalar dosis según tolerancia.	
--	---	--

7.6.4 Eventos adversos o colaterales del tratamiento

A continuación se describen los eventos adversos o colaterales del tratamiento, que para el caso del tratamiento quirúrgico y de radioterapia se denomina complicaciones.

Tabla N° 13: Complicaciones asociadas a la cirugía en cáncer de colon.

Tipo	Complicaciones	Manejo
Colectomía*	<ul style="list-style-type: none"> - Infección del sitio operatorio (362). - Apertura de anastomosis (4.8%-19%) (363) - Hemorragia postoperatoria (3.5%) (363). - Ileo (2.8%-7.7%) (362). - Absceso pélvico (0.5%-3.4%). - Peritonitis/ shock séptico (0.5%-3.8%). - Obstrucción intestinal (18%-23%). - Fístula. - Infertilidad. - Hernia incisional (3%) (364). - Tromboembólicas (2.1%) (364). 	<p>Manejo de la apertura de la anastomosis (362):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cirugía de reparación de la anastomosis con o sin ileostomía. - Antibióticos - En caso de absceso pélvico formado, debe realizarse drenaje guiado por tomografía (365). <p>Manejo de la obstrucción intestinal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Descompresión y adhesiolisis.

*Los reportes y estudios han evaluado el procedimiento quirúrgico en cáncer de colon en forma abierta o laparoscópica, siendo esta última la que menos complicaciones postoperatoria presenta.

Tabla N° 14: Complicaciones asociadas a la radioterapia en cáncer de colon.

Tipo	Complicaciones	Manejo
Radioterapia de campo externo (366)	<ul style="list-style-type: none"> - Disfunción urogenital (30%): incontinencia urinaria (38%), dificultades para el vaciamiento gástrico (31%). - disfunción sexual(79.8%) - Dispareunia (59%) - Sequedad vaginal (56.6%) - Riesgo de fractura por daño óseo: un incremento del 65%de la incidencia de fractura pélvica(367). - diarrea crónica (13-50%) - incontinencia fecal. - dolor rectal/ abdominoperineal. - sangrado rectal - desórdenes tromboembólicos (368) 	<p>Manejo y prevención de las complicaciones (369):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proctitis hemorrágica: terapia de formalina tópica, coagulación con argón plasma, oxígeno hiperbárico (ha mostrado mejorar en forma significativa la proctitis por radiación). - Radioterapia de intensidad modulada: este tiene el potencial de disminuir de radiación al intestino, esta modalidad de radioterapia ha demostrado reducir en forma significativa la toxicidad gastrointestinal grado 3.

		<ul style="list-style-type: none"> - Preservación de la fertilidad: dosis letal de radioterapia letal para los ovocitos humanos es menor de 2 Gy.
--	--	--

Tabla Nº 15: Eventos adversos o colaterales asociados a quimioterapia en cáncer de colon.

Agente	Toxicidades	Recomendaciones
FOLFOX	<p>Toxicidad:</p> <p>No hematología</p> <ul style="list-style-type: none"> - Náusea (grado 1: 39%, grado 2: 25% , grado 3: 3% grado 4: 0%) - Vómitos (grado 1: 22%, grado 2: 17% , grado 3: 3% grado 4: 0%) - Diarrea (grado 1: 28%, grado 2: 13% , grado 3: 9% grado 4: 2%) - Mucositis (grado 1: 35%, grado 2: 10% , grado 3: 1% grado 4: 0%) - Cutáneo (grado 1: 17%, grado 2: 5% , grado 3: 2% grado 4: 0%) - Alopecia (grado 1: 19%, grado 2: 9% , grado 3: NA grado 4: NA) - Neurológico (grado 1: 26%, grado 2: 37% , grado 3: 34% grado 4: NA) - Fatiga (grado 1: 17%, grado 2: 15% , grado 3: 3% grado 4: 0). <p>Hematología:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neutropenia (grado 1: 18%, grado 2: 20% , grado 3: 31% grado 4: 13%) - Trombocitopenia (grado 1: 57%, grado 2: 21% , grado 3: 5% grado 4: 0%) - Anemia (grado 1: 39%, grado 2: 12% , grado 3: 3% grado 4: 0%) 	<p>Profilaxis y tratamiento de la mucositis</p> <p>Consejos generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evitar la toma de bebidas alcohólicas. - Evaluación y medicación para el dolor. - Considerar antagonistas de los receptores de histamina (ranitidina) o inhibidores de bomba de protones para el dolor epigástrico. - Lactobacillus sp (probióticos) puede ser útil para prevenir la diarrea. <p>Pacientes con mucosa oral intacta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Limpiar la boca, lengua y carrillos con cepillo luego de cada comida y antes de acostarse con un cepillo ultra suave con pasta dental. - Puede utilizarse solución salina o soluciones no alcohólicas. <p>Si la mucositis está presente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enjuagar la boca muchas veces en el día para remover el debris. - No usar enjuagues dentales con alcohol. - Elegir alimentos fáciles de masticar y pasar. - Tomar pequeños trozos de comida como cereales, papas, etc. - Aconsejar alimentos suaves

		<p>y húmedos, como los cereales cocidos, las papas con salsa de tomate y los huevos revueltos.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evitar comidas picantes o ácidas. <p>Síndrome mano-pie.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que desarrollan este síndrome se recomienda emolientes tópicos o esteroides orales o tópicos, antihistamínicos. - Piridoxina 50 mg/día, el cual puede ser administrado hasta 200 mg/día.
<p>CAPOX</p>	<p>Toxicidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toxicidad neurosensorial (todos los grados 78%, grado 3/ 4: 11%) - Náusea (todos los grados 66%, grado 3/ 4: 5%) - Diarrea (todos los grados 60%, grado 3/ 4: 19%) - Vómitos (todos los grados 43%, grado 3/ 4: 6%) - Fatiga (todos los grados 35%, grado 3/ 4: N/R) - síndrome mano-pie: (todos los grados 29%, grado 3/ 4: 5%) - Neutropenia: (todos los grados 27%, grado 3/ 4: 9%) - Trombocitopenia: (todos los grados N/R, grado 3/ 4: 5%) - Anorexia: (todos los grados 24%, grado 3/ 4: N/R) - Mucositis: (todos los grados 21%, grado 3/ 4: <1%) - Dolor abdominal (todos los grados 17%, grado 3/ 4: 2%) - Alopecia (todos los grados 4%, grado 3/ 4: N/R) - Deshidratación: (todos los grados N/R, grado 3/ 4: 3%) - Hipokalemia (todos los grados N/R, grado 3/ 4: 2%) - Neutropenia febril: (todos los grados N/R, grado 3/ 4: <1%) <p>Modificación de tratamiento según toxicidad</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neutrófilos (N) <1000/mm³ o plaquetas <50, 000 	<p>Profilaxis y tratamiento de la mucositis</p> <p>Consejos generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evitar la toma de bebidas alcohólicas. - Evaluación y medicación para el dolor. - Considerar antagonistas de los receptores de histamina (ranitidina) o inhibidores de bomba de protones para el dolor epigástrico. - Lactobacillus sp (probióticos) puede ser útil para prevenir la diarrea. <p>Pacientes con mucosa oral intacta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - limpiar la boca, lengua y carrillos con cepillo luego de cada comida y antes de acostarse con un cepillo ultra suave con pasta dental. - puede utilizarse solución salina o soluciones no alcohólicas. <p>Si la mucositis está presente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enjuagar la boca muchas veces en el día para remover el debris. - No usar enjuagues dentales con alcohol. - Elegir alimentos fáciles de masticar y pasar. - Tomar pequeños trozos de comida como cereales, papas, etc. - Aconsejar alimentos suaves y húmedos, como los cereales cocidos, las papas con salsa de tomate y los huevos revueltos. - Evitar comidas picantes o

	<p>después del tratamiento: retrasar el tratamiento hasta (N)>1000/mm³ o plaquetas >50, 000, luego disminuir la dosis en 25% de oxaliplatino y disminuir la dosis de capecitabina diaria <50% en los ciclos subsiguientes. como alternativa considerar factor de crecimiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neuropatía grado 1/ 2 persistente: retrasar oxaliplatino 1 semana. después de la resolución de la toxicidad, reanudar oxaliplatino a dosis de 100 mg/m², en los ciclos subsiguientes. - Neuropatía grado 3/ 4 transitoria (7-14 días): Detener oxaliplatino. una vez resuelto la toxicidad reanudar oxaliplatino a 100 mg/m² en los ciclos subsiguientes. - Neuropatía grado 3/ 4 persistente: discontinuar oxaliplatino. - Diarrea o mucositis grado 3/ 4 a pesar de reducción de dosis de capecitabina: reducir oxaliplatino a dosis de 100 mg/m². - toxicidad no hematológica grado 3/ 4, diferentes a toxicidad renal o neurotoxicidad: reducir oxaliplatino y capecitabina en 25% durante ciclos subsiguientes. - mucositis, diarrea o náusea grado 2: para capecitabina, reanudar capecitabina a dosis total posterior a la resolución de la toxicidad. - segundo episodio de mucositis, diarrea o náusea grado 2: detener capecitabina, reanudar con dosis reducida en 25%. - tercer episodio de mucositis, diarrea o náusea grado 2: detener capecitabina, reanudar con dosis reducida en 50%. - cuarto episodio de mucositis, diarrea o náusea grado 2: discontinuar 	<p>ácidas.</p> <p>Síndrome mano-pie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que desarrollan este síndrome se recomienda emolientes tópicos o esteroides orales o tópicos, antihistamínicos. - Piridoxina 50 mg/día, el cual puede ser administrado hasta 200 mg/día. <p>Manejo de la diarrea:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Loperamida 4 mg VO después del primer episodio de diarrea, luego 2 mg VO cada 2h durante el día y 4h durante las horas de sueño. - Continuar hasta al menos 12h después de resuelta la diarrea. - Si la diarrea recurre debe ser manejada después de 12h de controlada, debe tratarse como un episodio nuevo. - Debe hidratarse oralmente durante el episodio de diarrea. - Si el paciente desarrolla deposiciones con sangre o moco, deshidratación o inestabilidad hemodinámica o si las deposiciones son persistentes más de 48h después de iniciado la loperamida, parar loperamida y hospitalizar al paciente.
--	--	---

	<p>capecitabina.</p> <ul style="list-style-type: none"> - mucositis, diarrea o náusea grado 3: detener capecitabina, si la toxicidad es controlada (< o igual G1) dentro de los 2 días, reanudar capecitabina a dosis total. si la toxicidad G3 toma > 2 días en en ser controlada, reanudar capecitabina con dosis reducida en 25% después que la toxicidad se torne < o igual a G 1. - segundo episodio de mucositis, diarrea o náusea grado 3: detener capecitabina, si la toxicidad es controlada (< o igual G1) dentro de los 2 días, reanudar capecitabina a dosis reducida en 50%. - tercer episodio de mucositis, diarrea o náusea grado 3: discontinuar capecitabina. - Mucositis, diarrea o náusea grado 4: discontinuar capecitabina. reanudar dosis reducida en 50%. - eritrodiseestesia palmoplantar grado 1: comenzar piridoxina 50 mg vo 3 veces al día y continuar con capecitabina sin modificación de dosis. - eritrodiseestesia palmoplantar grado 2: comenzar piridoxina 50 mg, 3 veces al día, detener capecitabina. reanudar capecitabina con dosis reducida por 15%, una vez resuelta la toxicidad. - eritrodiseestesia palmoplantar grado 3: comenzar piridoxina 50 mg, 3 veces al día, detener capecitabina. reanudar capecitabina con dosis reducida por 30%, una vez resuelta la toxicidad. - eritrodiseestesia palmoplantar grado 3 recurrente: comenzar piridoxina 50 mg, 3 veces al día, detener capecitabina. reanudar capecitabina con dosis reducida por 50%, 	
--	--	--

	<p>una vez resuelta la toxicidad.</p>	
<p>5-FLUOROURACIL INFUSION</p>	<p>Toxicidad (370):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mucositis grado 2 (35%), grado 3 (5%) - Síndrome mano-pie (grado 2 o 3: 36%) - Vómito y diarrea grado 3 (3%) - Hematológica grado 3 o 4 (6%) - Todas las toxicidades: <ul style="list-style-type: none"> - Ninguna 2% - leve 15% - moderada 52% - severa 27% - letal 1% <p>Modificación de dosis según grado de toxicidad:</p> <p>Toxicidad no hematológica grado 2: reducción de 5-FU en 50 mg/m²/día.</p> <p>Toxicidad no hematológica grado 3: reducción de 5-FU en 100 mg/m²/día.</p> <p>Toxicidad hematológica: no modificaciones.</p>	<p>Profilaxis y tratamiento de la mucositis</p> <p>Consejos generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evitar la toma de bebidas alcohólicas. - Evaluación y medicación para el dolor. - Considerar antagonistas de los receptores de histamina (ranitidina) o inhibidores de bomba de protones para el dolor epigástrico. - Lactobacillus sp (probióticos) puede ser útil para prevenir la diarrea. <p>Pacientes con mucosa oral intacta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Limpiar la boca, lengua y carrillos con cepillo luego de cada comida y antes de acostarse con un cepillo ultra suave con pasta dental. - Puede utilizarse solución salina o soluciones no alcohólicas. <p>Si la mucositis está presente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enjuagar la boca muchas veces en el día para remover el debris. - no usar enjuagues dentales con alcohol. - Elegir alimentos fáciles de masticar y pasar. - Tomar pequeños trozos de comida como cereales, papas, etc. - Aconsejar alimentos suaves y húmedos, como los cereales cocidos, las papas con salsa de tomate y los huevos revueltos. - Evitar comidas picantes o ácidas. <p>Síndrome mano-pie.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que desarrollan

		<p>este síndrome se recomienda emolientes tópicos o esteroides orales o tópicos, antihistamínicos.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Piridoxina 50 mg/día, el cual puede ser administrado hasta 200 mg/día. <p>Manejo de la diarrea:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Loperamida 4 mg VO después del primer episodio de diarrea, luego 2 mg VO cada 2h durante el día y 4h durante las horas de sueño. - Continuar hasta al menos 12h después de resuelta la diarrea. - Si la diarrea recurre debe ser manejada después de 12h de controlada, debe tratarse como un episodio nuevo. - Debe hidratarse oralmente durante el episodio de diarrea. - Si el paciente desarrolla deposiciones con sangre o moco, deshidratación o inestabilidad hemodinámica o si las deposiciones son persistentes más de 48h después de iniciado la loperamida, parar loperamida y hospitalizar al paciente.
<p>FLUOROURACIL BOLOS</p>	<p>Toxicidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estomatitis (todos los grados: 55%, grado 3: 13% y grado 4: 0.3%) - Diarrea (todos los grados: 48%, grado 3: 9.4% y grado 4: 1%) - Nausea (todos los grados: 39%) - Vómitos (todos los grados: 25%) - Fatiga (todos los grados: 12%) - Síndrome mano-pie (todos los grados: 7%, grado 3: 0.3%) - Hiperbilirrubinemia (grado 3: 3% y grado 4: 3.3%) - Anemia (grado 3: 0.7% y grado 4: 0.3%) - Neutropenia (grado 3: 9.4% y grado 4: 10.4%) - Trombocitopenia (grado 3: 0% y grado 4: 0.3%) 	<p>Profilaxis y tratamiento de la mucositis</p> <p>consejos generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evitar la toma de bebidas alcohólicas. - Evaluación y medicación para el dolor. - Considerar antagonistas de los receptores de histamina (ranitidina) o inhibidores de bomba de protones para el dolor epigástrico. - Lactobacillus sp (probióticos) puede ser útil para prevenir la diarrea. <p>Pacientes con mucosa oral intacta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - limpiar la boca, lengua y carrillos con cepillo luego de cada comida y antes de acostarse con un cepillo ultra suave con pasta dental. - puede utilizarse solución salina o soluciones no alcohólicas. <p>Si la mucositis está presente:</p>

	<p>Modificación de dosis según toxicidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toxicidad grado 1: mantener la dosis. - toxicidad no hematológica grado 2 o hematológica grado 3: reducción de dosis de 5-FU en 20%. - Eventos adversos no hematológicos grado 3 o 4 o evento adverso hematológico grado 4: reducción de dosis de 5-FU en 30%. 	<ul style="list-style-type: none"> - enjuagar la boca muchas veces en el día para remover el debris. - no usar enjuagues dentales con alcohol. - elegir alimentos fáciles de masticar y pasar. - tomar pequeños trozos de comida como cereales, papas, etc. - aconsejar alimentos suaves y húmedos, como los cereales cocidos, las papas con salsa de tomate y los huevos revueltos. - evitar comidas picantes o ácidas. <p>Síndrome mano-pie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que desarrollan este síndrome se recomienda emolientes tópicos o esteroides orales o tópicos, antihistamínicos. - Piridoxina 50 mg/día, el cual puede ser administrado hasta 200 mg/día. <p>Manejo de la diarrea:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Loperamida 4 mg VO después del primer episodio de diarrea, luego 2 mg VO cada 2h durante el día y 4h durante las horas de sueño. - Continuar hasta al menos 12h después de resuelta la diarrea. - Si la diarrea recurre debe ser manejada después de 12h de controlada, debe tratarse como un episodio nuevo. - Debe hidratarse oralmente durante el episodio de diarrea. - Si el paciente desarrolla deposiciones con sangre o moco, deshidratación o inestabilidad hemodinámica o si las deposiciones son persistentes más de 48h después de iniciado la loperamida, parar loperamida y hospitalizar al paciente.
--	---	---

<p>CAPECITABINA</p>	<p>Toxicidad (371):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diarrea (todos los grados: 50%, grado 3: 9.4% y grado 4: 1.3%) - Síndrome mano-pie (todos los grados: 48%, grado 3: 16.2% y grado 4: 0%) - Náusea 37% - Estomatitis (todos los grados: 21.9%, grado 3: 1% y grado 4: 0.3%) - Vómitos 18.5% - Fatiga 10% - Hiperbilirrubinemia (grado 3; 23.6% y grado 4: 4.7%) - Anemia (grado 3; 0.7% y grado 4: 0.3%) - Neutropenia (grado 3; 9.4% y grado 4: 10.4%) - Trombocitopenia (grado 3; 0% y grado 4: 0.3%). <p>Modificación de dosis(372):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primer episodio de toxicidad grado 2: no se indica reducción de dosis*. - segundo episodio de toxicidad grado 2 o primer episodio de toxicidad grado 3: reducir la dosis en 25%*. - Tercer episodio de toxicidad grado 2 o segundo episodio de toxicidad grado 3, o alguna toxicidad grado 4: reducción de dosis en 50%*. - Cuarto episodio de toxicidad grado 2, tercer episodio de toxicidad grado 3, segundo episodio de toxicidad grado 4, toxicidad grado 4 hematológica o no hematológica: discontinuar capecitabine. <p>*interrumpir tratamiento hasta que la toxicidad se resuelva a grado menor o igual a 1.</p>	<p>Profilaxis y tratamiento de la mucositis</p> <p>consejos generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evitar la toma de bebidas alcohólicas. - Evaluación y medicación para el dolor. - Considerar antagonistas de los receptores de histamina (ranitidina) o inhibidores de bomba de protones para el dolor epigástrico. - Lactobacillus sp (probióticos) puede ser útil para prevenir la diarrea. <p>Pacientes con mucosa oral intacta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Limpiar la boca, lengua y carrillos con cepillo luego de cada comida y antes de acostarse con un cepillo ultra suave con pasta dental. - Puede utilizarse solución salina o soluciones no alcohólicas. <p>Si la mucositis está presente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enjuagar la boca muchas veces en el día para remover el debris. - No usar enjuagues dentales con alcohol. - Elegir alimentos fáciles de masticar y pasar. - Tomar pequeños trozos de comida como cereales, papas, etc. - Aconsejar alimentos suaves y húmedos, como los cereales cocidos, las papas con salsa de tomate y los huevos revueltos. - Evitar comidas picantes o ácidas. <p>Síndrome mano-pie.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que desarrollan este síndrome se recomienda emolientes tópicos o esteroides orales o tópicos, antihistamínicos. - Piridoxina 50 mg/día, el cual puede ser administrado hasta 200 mg/día. <p>Manejo de la diarrea:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Loperamida 4 mg VO después del primer episodio de diarrea, luego 2 mg VO cada 2h durante el día y 4h durante las horas de sueño. - Continuar hasta al menos 12h después de resuelta la
----------------------------	--	--

		<p>diarrea.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si la diarrea recurre debe ser manejada después de 12h de controlada, debe tratarse como un episodio nuevo. - Debe hidratarse oralmente durante el episodio de diarrea. - Si el paciente desarrolla deposiciones con sangre o moco, deshidratación o inestabilidad hemodinámica o si las deposiciones son persistentes más de 48h después de iniciado la loperamida, parar loperamida y hospitalizar al paciente.
<p>FOLFIRI</p>	<p>Toxicidad(373):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diarrea (todos los grados 68.3%, grados 3 / 4: 13.1%) - Nausea (todos los grados 58.6%, grados 3 / 4: 2.1%) - Alopecia (todos los grados 56.6%, grados 3 / 4: -) - Astenia (todos los grados 44.8%, grados 3 / 4: 6.2%) - Vómitos (todos los grados 41.4%, grados 3 / 4: 2.8%) - Mucositis (todos los grados 38.6%, grados 3 / 4: 4.1%) - Síndrome colinérgico (todos los grados 28.3%, grados 3 / 4: 1.4%) - Anorexia (todos los grados 17.2%, grados 3 / 4: 2.1%) - Dolor no abdominal (todos los grados 8.3%, grados 3 / 4: -) - síndrome mano-pie: (todos los grados 9%, grados 3 / 4: 0.7%) - Anemia (todos los grados 97.2%, grados 3 / 4: 2.1%) - Neutropenia (todos los grados 82.5%, grados 3 / 4: 46.2%) - Fiebre con neutropenia grado $\frac{3}{4}$: 3.4% - Infección con neutropenia grado $\frac{3}{4}$: 2.1% <p>Modificación de dosis según toxicidad(206):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Irinotecan: dosis inicial 180 mg/m², nivel -1: 150 mg/m², nivel -2: 120 mg/m² 	<p>Profilaxis y tratamiento de la mucositis</p> <p>Consejos generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evitar la toma de bebidas alcohólicas. - Evaluación y medicación para el dolor. - Considerar antagonistas de los receptores de histamina (ranitidina) o inhibidores de bomba de protones para el dolor epigástrico. - Lactobacillus sp (probióticos) puede ser útil para prevenir la diarrea. <p>Pacientes con mucosa oral intacta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Limpiar la boca, lengua y carrillos con cepillo luego de cada comida y antes de acostarse con un cepillo ultra suave con pasta dental. - Puede utilizarse solución salina o soluciones no alcohólicas. <p>Si la mucositis está presente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enjuagar la boca muchas veces en el día para remover el debris. - No usar enjuagues dentales con alcohol. - Elegir alimentos fáciles de masticar y pasar. - Tomar pequeños trozos de comida como cereales, papas, etc. - Aconsejar alimentos suaves y húmedos, como los cereales cocidos, las papas con salsa de tomate y los huevos revueltos.

<ul style="list-style-type: none"> - 5-FU bolos: dosis inicial 400 mg/m², nivel -1 300 mg/m². - 5-FU infusión: dosis inicial 600 mg/m², nivel -1: 480 mg/m², nivel -2: 360 mg/m². - 5-FU infusión: dosis inicial 2400 mg/m², nivel -1: 2000 mg/m², nivel -2: 1800 mg/m². <p>Toxicidad hematológica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neutropenia 1 o trombocitopenia grado 1: mantener la dosis y el esquema. - Neutropenia grado 2 o trombocitopenia grado 2: reducir dosis a nivel -1. - Neutropenia grado 3 o trombocitopenia grado 3: detener el tratamiento, hasta que la toxicidad se resuelva a < o igual 2, luego reducir la dosis a nivel -1. - Neutropenia grado 4 o trombocitopenia grado 4: para el tratamiento, hasta que la toxicidad se resuelva a < o igual 2, luego reducir la dosis a nivel -2. - Neutropenia febril: parar el tratamiento, hasta que la toxicidad se resuelva a < o igual 2, luego reducir la dosis a nivel -2. <p>Toxicidad gastrointestinal (diarrea):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grado 1 (2-3 deposiciones/día > de base): mantener dosis y esquema. - Grado 2 (4-6 deposiciones/día): retrasar el tratamiento hasta que se resuelva, luego reducir la dosis a nivel -1. - Grado 3 (7-9 deposiciones/día): retrasar tratamiento hasta que la diarrea se resuelva, luego reanudar a dosis nivel -1. - Grado 4 (más de 10 deposiciones/día): retrasar tratamiento hasta que la 	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar comidas picantes o ácidas. <p>Síndrome mano-pie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que desarrollan este síndrome se recomienda emolientes tópicos o esteroides orales o tópicos, antihistamínicos. - Piridoxina 50 mg/día, el cual puede ser administrado hasta 200 mg/día. <p>Manejo de la diarrea:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Loperamida 4 mg VO después del primer episodio de diarrea, luego 2 mg VO cada 2h durante el día y 4h durante las horas de sueño. - Continuar hasta al menos 12h después de resuelta la diarrea. - Si la diarrea recurre debe ser manejada después de 12h de controlada, debe tratarse como un episodio nuevo. - Debe hidratarse oralmente durante el episodio de diarrea. - Si el paciente desarrolla deposiciones con sangre o moco, deshidratación o inestabilidad hemodinámica o si las deposiciones son persistentes más de 48h después de iniciado la loperamida, parar loperamida y hospitalizar al paciente.
---	--

	<p>diarrea se resuelva, luego reanudar a dosis nivel -2.</p> <p>Cualquier toxicidad no hematológica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grado 1: mantener la dosis y el esquema. - Grado 2: retrasar tratamiento hasta que la toxicidad se resuelva a grado < o igual 1, luego reanudar a dosis nivel -1. - Grado 3: retrasar tratamiento hasta que la toxicidad se resuelva a grado < o igual 1, luego reanudar a dosis nivel -1. - Grado 4: retrasar tratamiento hasta que la toxicidad se resuelva a grado < o igual 1, luego reanudar a dosis nivel -2. - Mucositis grado 2-4: reducir solo la dosis de 5-FU en 20%. 	
<p>IRINOTECAN</p>	<p>Toxicidad (374):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cualquier toxicidad grado 3 /4 (79%) - leucopenia (22%) - Diarrea (22%) - Dolor no abdominal (19%) - Astenia (15%) - Dolor abdominal (14%) - Náusea (14%) - Vómitos (14%) - Síntomas neurológicos (12%) - Síntomas colinérgicos (12%) - Constipación (10%) - Infección sin neutropenia grado 3/4 (9%) - Anemia (7%) - Anorexia (5%) - infección con neutropenia grado 3 (3%) - Mucositis (2%) - Signos cutáneos (2%) - Trombocitopenia (1%) <p>Modificación de dosis según toxicidad:</p> <p>Toxicidad hematológica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neutropenia 1 o trombocitopenia grado 1: mantener la dosis y el 	<p>Profilaxis y tratamiento de la mucositis</p> <p>consejos generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evitar la toma de bebidas alcohólicas. - Evaluación y medicación para el dolor. - Considerar antagonistas de los receptores de histamina (ranitidina) o inhibidores de bomba de protones para el dolor epigástrico. - Lactobacillus sp (probióticos) puede ser útil para prevenir la diarrea. <p>Pacientes con mucosa oral intacta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - limpiar la boca, lengua y carrillos con cepillo luego de cada comida y antes de acostarse con un cepillo ultra suave con pasta dental. - puede utilizarse solución salina o soluciones no alcohólicas. <p>si la mucositis está presente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - enjuagar la boca muchas veces en el día para remover el debris. - no usar enjuagues dentales con alcohol. - elegir alimentos fáciles de masticar y pasar.

	<p>esquema.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Neutropenia grado 2 o trombocitopenia grado 2: mantener la dosis y el esquema. - Neutropenia grado 3 o trombocitopenia grado 3: reducir la dosis en 50%. - Neutropenia grado 4 o trombocitopenia grado 4: reducir la dosis en 50%. - Neutropenia febril: esperar hasta que se resuelva la neutropenia. reanudar tratamiento con irinotecan con dosis reducida en 50%. <p>Toxicidad gastrointestinal (diarrea):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grado 1 (2-3 deposiciones/día > de base): mantener dosis y esquema. - Grado 2 (4-6 deposiciones/día); mantener dosis y esquema. - Grado 3 (7-9 deposiciones/día); reducir la dosis de irinotecan en 50%. - Grado 4 (más de 10 deposiciones/día); reducir la dosis de irinotecan en 50%. <p>Cualquier toxicidad no hematológica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grado 1: mantener la dosis y el esquema. - Grado 2: mantener la dosis y el esquema. - Grado 3: reducir la dosis en 50 mg/m². - Grado 4: reducir la dosis en 50 mg/m². 	<ul style="list-style-type: none"> - tomar pequeños trozos de comida como cereales, papas, etc. - aconsejar alimentos suaves y húmedos, como los cereales cocidos, las papas con salsa de tomate y los huevos revueltos. - evitar comidas picantes o ácidas.
--	--	---

<p>RT + 5-FU INFUSIÓN CONTINUA.</p>	<p>Modificación de dosis según toxicidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Toxicidad gastrointestinal o hematológica mayor o igual grado 3: interrumpir tratamiento de radioterapia. reanudar cuando la toxicidad disminuye a menor o igual a grado 2. - Toxicidad gastrointestinal o hematológica mayor o igual grado 3: interrumpir infusión. reanudar cuando la toxicidad disminuye a menor o igual a grado 2. 	<p>Profilaxis y tratamiento de la mucositis</p> <p>Consejos generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evitar la toma de bebidas alcohólicas. - Evaluación y medicación para el dolor. - Considerar antagonistas de los receptores de histamina (ranitidina) o inhibidores de bomba de protones para el dolor epigástrico. - Lactobacillus sp (probióticos) puede ser útil para prevenir la diarrea. <p>Pacientes con mucosa oral intacta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Limpiar la boca, lengua y carrillos con cepillo luego de cada comida y antes de acostarse con un cepillo ultra suave con pasta dental. - Puede utilizarse solución salina o soluciones no alcohólicas. <p>Si la mucositis está presente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - enjuagar la boca muchas veces en el día para remover el debris. - no usar enjuagues dentales con alcohol. - Elegir alimentos fáciles de masticar y pasar. - Tomar pequeños trozos de comida como cereales, papas, etc. - Aconsejar alimentos suaves y húmedos, como los cereales cocidos, las papas con salsa de tomate y los huevos revueltos. - Evitar comidas picantes o ácidas. <p>Síndrome mano-pie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que desarrollan este síndrome se recomienda emolientes tópicos o esteroides orales o tópicos, antihistamínicos. - Piridoxina 50 mg/día, el cual puede ser administrado hasta 200 mg/día, <p>Manejo de la diarrea:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Loperamida 4 mg VO después del primer episodio de diarrea, luego 2 mg VO cada 2h durante el día y 4h durante las horas de sueño. - Continuar hasta al menos 12h después de resuelta la
--	--	---

		<p>diarrea.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si la diarrea recurre debe ser manejada después de 12h de controlada, debe tratarse como un episodio nuevo. - Debe hidratarse oralmente durante el episodio de diarrea. - Si el paciente desarrolla deposiciones con sangre o moco, deshidratación o inestabilidad hemodinámica o si las deposiciones son persistentes más de 48h después de iniciado la loperamida, parar loperamida y hospitalizar al paciente.
<p>RT + CAPECITABINA.</p>	<p>Modificación de dosis según toxicidad (375):</p> <p>1: continuar con capecitabina y mantener el nivel de la dosis.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primer episodio de toxicidad grado 2: interrumpir capecitabina hasta que el efecto adverso sea menor o igual a grado 1. luego administrar la misma dosis en el siguiente ciclo. - segundo episodio de toxicidad grado 2: interrumpir capecitabina hasta que el efecto adverso sea menor o igual a grado 1. luego administrar el 75% de la dosis en el siguiente ciclo. - Tercer episodio de toxicidad grado 2: interrumpir capecitabina hasta que el efecto adverso sea menor o igual a grado 1. luego administrar el 50% de la dosis de en el siguiente ciclo. - Cuarto episodio de toxicidad grado 2: discontinuar terapia. - Primer episodio de toxicidad grado 3: interrumpir capecitabina hasta que la reacción adversa sea menor o igual a grado 1. luego administrar el 75% de la dosis en el 	<p>Profilaxis y tratamiento de la mucositis</p> <p>Consejos generales:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evitar la toma de bebidas alcohólicas. - Evaluación y medicación para el dolor. - Considerar antagonistas de los receptores de histamina (ranitidina) o inhibidores de bomba de protones para el dolor epigástrico. - Lactobacillus sp (probióticos) puede ser útil para prevenir la diarrea. <p>Pacientes con mucosa oral intacta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - limpiar la boca, lengua y carrillos con cepillo luego de cada comida y antes de acostarse con un cepillo ultra suave con pasta dental. - puede utilizarse solución salina o soluciones no alcohólicas. <p>Si la mucositis está presente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - enjuagar la boca muchas veces en el día para remover el debris. - no usar enjuagues dentales con alcohol. - elegir alimentos fáciles de masticar y pasar. - tomar pequeños trozos de comida como cereales, papas, etc. - aconsejar alimentos suaves y húmedos, como los cereales cocidos, las papas

	<p>siguiente ciclo.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Segundo episodio de toxicidad grado 3: interrumpir capecitabina hasta que efecto adverso sea menor o igual a grado 1. luego administrar el 50% en el siguiente curso. - Tercer episodio de toxicidad grado 3: discontinuar terapia. - Primer episodio de toxicidad grado 4: discontinuar capecitabina, a menos que se valore importante continuar el tratamiento. En este último caso, interrumpir el tratamiento hasta que el efecto adverso sea menor o igual a grado 1, luego administrar el 50% de la dosis en el siguiente ciclo. 	<p>con salsa de tomate y los huevos revueltos.</p> <ul style="list-style-type: none"> - evitar comidas picantes o ácidas. <p>Síndrome mano-pie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que desarrollan este síndrome se recomienda emolientes tópicos o esteroides orales o tópicos, antihistamínicos. - Piridoxina 50 mg/día, el cual puede ser administrado hasta 200 mg/día. <p>Manejo de la diarrea:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Loperamida 4 mg VO después del primer episodio de diarrea, luego 2 mg VO cada 2h durante el día y 4h durante las horas de sueño. - Continuar hasta al menos 12h después de resuelta la diarrea. - Si la diarrea recurre debe ser manejada después de 12h de controlada, debe tratarse como un episodio nuevo. - Debe hidratarse oralmente durante el episodio de diarrea. - Si el paciente desarrolla deposiciones con sangre o moco, deshidratación o inestabilidad hemodinámica o si las deposiciones son persistentes más de 48h después de iniciado la loperamida, parar loperamida y hospitalizar al paciente.
<p>Fuente: Hematology - Oncology Therapy. Boyiadzis y cols, 2014 (376).</p>		

Tabla N° 16: Eventos adversos o colaterales asociados a terapia biológica en cancer de colon.

Agente	Toxicidad	Manejo
BEVACIZUMAB/ RAMUCIRUMAB	Toxicidad: <ul style="list-style-type: none"> - cardiovascular: hipertensión (12-34%; grados 3-4: 5-18%) eventos tromboembólicos (20%, grados 3-4: 15%) - neurológico: dolor (8%-62%), cefalea (24%-37%), fatiga 45%. - Dermatológicas: alopecia 6-32%, sequedad de piel 7%-20%. - Gastrointestinal: dolor abdominal 8%-61%, vómitos 47%, mucositis 30-32%, hemorragia gastrointestinal 19%-24%. - Hematológica: neutropenia grado 4 (21%-27%) - renal: proteinuria (4%-36%) - reacciones infusionales <3% 	<ul style="list-style-type: none"> - Monitorear cercanamente durante la infusión por signos o síntomas de reacción infusional. - monitorizar leucocitos con fórmula diferencial. - monitorizar signos o síntomas de perforación intestinal, fístula o absceso. - monitorizar signos o síntomas de sangrado, incluyendo hemoptisis, sangrado gastrointestinal y/o sangrado cerebral. - monitorizar la presión arterial cada 2-3 semanas y en forma más frecuente, si la hipertensión se desarrolla durante la terapia. - continuar el monitoreo de la presión arterial después de discontinuar bevacizumab. - monitorear las proteínas en orina de 24h.
CETUXIMAB/ PANITUMUMAB	Toxicidad a Cetuximab(377): <ul style="list-style-type: none"> - Fatiga (91%) - Dolor (59%) - Neuropatía sensorial (45%, grados 3 /4: 1%) - Cefalea (38%) - Insomnio (27%) - Fiebre (25%) - Confusion (18%) - Ansiedad (14%) - Depresión (14%) - Rash (95%, Grados 3/ 4 16%) - Rash acneiforme (76%-88%) - Prurito (47%) - Hipomagnesemia (55%) - Náusea (64%) - Dolor abdominal (59%) - Constipación (53%) - Reacciones infusionales (15%-21%, grados 3/ 4: 2%-5%) - Infección (13%) <p>Modificación de dosis según toxicidad:</p> <p>Reacciones infusionales:</p>	Terapia de monitoreo: <ul style="list-style-type: none"> - Monitorizar al paciente por 1 hora después de completada la administración de cetuximab en un lugar con equipo de resucitación y otros agentes que controlen la anafilaxia. - Interrumpir la infusión de cetuximab con la aparición de síntomas respiratorios agudos. como : disnea o tos. discontinuar definitivamente cetuximab cuando se confirme enfermedad intersticial pulmonar, esta ocurre en menos de 0.5% de los pacientes. - Instruir a los pacientes a limitar la exposición solar. - Monitorizar la inflamacion o infeccion de las lesiones dérmicas. - El rash acneiforme usualmente se desarrolla dentro de las primeras 2 semanas del inicio de la

	<ul style="list-style-type: none"> - Grados 1 y 2 y grado 3/ 4 no serias: disminuir la dosis en 50%. - Grado 3/4 serias: discontinuar cetuximab inmediatamente y permanentemente. <p>Toxicidad dermatológica severa (grado 3/4):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1° Episodio: demorar la infusión de cetuximab 1-2 semanas, si mejora continuar con cetuximab 250 mg/m², caso contrario descontinuar cetuximab. - 2° Episodio: demorar la infusión de cetuximab 1-2 semanas, si mejora continuar con cetuximab 200 mg/m², caso contrario descontinuar cetuximab. - 3° Episodio: demorar la infusión de cetuximab 1-2 semanas, si mejora continuar con cetuximab 150 mg/m², caso contrario descontinuar cetuximab. - 4° episodio: discontinuar cetuximab. 	<p>terapia y se resuelve luego de terminado el tratamiento.</p>
<p>REGORAFENIB</p>	<p>Toxicidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fatiga 47% - Síndrome mano-pie 47% - Diarrea 34% - Anorexia 30% - cambios en la voz 29% - hipertensión 28% - mucositis oral 27% - rash 26% - Náusea 14% - Pérdida de peso 14% - Fiebre 10% - constipación 8% - piel seca 8% - alopecia 7% - vómitos 8% - neuropatía sensorial 7% - epistaxis 7% - disnea 6% - dolor muscular 6% - cefalea 5% - dolor abdominal 5%. - trombocitopenia 13% - hiperbilirrubinemia 9% - proteinuria 7% - anemia 7% - hipofosfatemia 5% 	<p>Monitorizar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Síndrome mano-pie. - Signos y síntomas de isquemia cardiaca, infarto. - Síntomas de sangrado gastrointestinal, - síndrome de leucoencefalopatía reversible. - La función hepática cada 2 semanas durante los primeros 2 meses de tratamiento. - La presión sanguínea cada semanalmente las primeras 6 semanas y subsecuente a cada ciclo. - conteo de plaquetas, leucocitos y electrolitos.

<p>NIVOLUMAB/ PEMBROLIZUMAB</p>	<p>Toxicidad(378):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fatiga (grado 1-2: 22%, grado 3: 18%, grado 4: 3%) - Diarrea (grado 1-2: 20%, grado 3: 1%, grado 4: 0%) - Prurito (grado 1-2: 14%, grado 3: 0%, grado 4: 0%) - Rash (grado 1-2: 11%, grado 3: 0%, grado 4: 0%) - Náusea (grado 1-2: 10%, grado 3: 0%, grado 4: 0%) - hipotiroidismo (grado 1-2: 10%, grado 3: 0%, grado 4: 0%) - astenia: (grado 1-2: 7%, grado 3: 0%, grado 4: 0%) - incremento de la aspartato aminotransferasa: (grado 1-2: 7%, grado 3: 0%, grado 4: 0%) - artralgia: (grado 1-2: 5%, grado 3: 0%, grado 4: 0%) - pirexia: (grado 1-2: 5%, grado 3: 0%, grado 4: 0%) - piel seca: (grado 1-2: 5%, grado 3: 0%, grado 4: 0%) - Rash maculopapular (grado 1-2: 5%, grado 3: 0%, grado 4: 0%) - incremento de la alanino aminotransferasa (grado 1-2: 4%, grado 3: 1%, grado 4: 0%) - incremento de la lipasa: (grado 1-2: 4%, grado 3: 5%, grado 4: 3%) - incremento de la amilasa: (grado 1-2: 5%, grado 3: 0%, grado 4: 0%) - mucositis (grado 1-2: 3%, grado 3: 0%, grado 4: 0%) - dolor abdominal (grado 1-2: 1%, grado 3: 1%, grado 4: 0%) - incremento de la creatinina (grado 1-2: 1%, grado 3: 1%, grado 4: 0%) 	<p>Severidad de evento adverso y manejo(379):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leve: continuar ipilimumab, incrementar la frecuencia de monitoreo, iniciar cuidados de soporte. - Moderado: detener ipilimumab, incrementar la frecuencia de monitoreo, iniciar cuidados de soporte, instituir evaluación médica apropiada e intervenciones. - Severo: discontinuar ipilimumab, incrementar la frecuencia de monitoreo, inicio de cuidados de soporte, administrar esteroides sistémicos (1-2 mg/kg de prednisona o su equivalente diario).
<p>Fuente: Hematology - Oncology Therapy. Boyiadzis y cols, 2014 (376).</p>		

7.6.5 Signos de alarma

Los signos de alarma en el paciente con diagnóstico de cáncer de colon están relacionados a los eventos adversos o secundarios (Ver apartado N° 7.6.4) y a las complicaciones desarrolladas. (Ver apartado N° 7.7)

7.6.6 Criterios alta y seguimiento

El manejo multidisciplinario del paciente con cáncer de colon requiere un continuo seguimiento para reducir la probabilidad de recurrencia o progresión. Por lo que requiere, un seguimiento permanente por un oncólogo.

La mayoría de las guías de práctica clínica de cáncer colorrectal recomiendan el seguimiento en sólo aquellos pacientes que han logrado una resección curativa en el EC II y III, citando la falta de evidencia para proporcionar recomendaciones para el EC I o IV (380). Sin embargo, algunas guías sugieren que es razonable aplicar recomendaciones a todos los pacientes que han sido tratados con intención curativa en el set metastásico

Seguimiento en cáncer de colon EC I - III

- Se recomienda realizar el examen físico cada 3-6 meses por 2 años y luego cada 6 meses por un total de 5 años. Un metanálisis de 5 estudios que incluyó 1342 pacientes con cáncer colorrectal comparó un seguimiento de alta intensidad (seguimientos correspondientes a historia clínica, examen físico, exámenes radiológicos o laboratoriales con frecuencias entre 1 a 6 meses, de acuerdo al estudio) versus un seguimiento de baja intensidad y encontró que el seguimiento intenso estuvo asociado a una reducción en todas las causas de mortalidad (RR: 0.81, $p=0.007$) y en la detección temprana de las recurrencias (mediana de recurrencia en 8.5 meses, $p=0.001$) (381).
- El antígeno carcinoembrionario sérico (CEA) se debe realizar cada 3 a 6 meses por 2 años y luego cada 6 meses por un total de 5 años. Se realizó un estudio que incluyó 1202 pacientes con cáncer colorrectal EC I - III en el cual se evidenció que el seguimiento intenso mediante TC o medición del CEA resultó en un incremento en la tasa de resección curativa en recurrencias tempranas, en este estudio no se observó beneficio en la mortalidad con el seguimiento intenso con TC, CEA o ambos ambos comparado con el grupo de seguimiento mínimo (solo cuando presentaban síntomas) (Tasa de muerte, 18.2% vs 15.9%). Además los autores concluyen que cualquier estrategia de seguimiento improbablemente tendrán un impacto en la sobrevida (382). El estudio CEA watch comparó el seguimiento de rutina con la medición de CEA cada 2 meses, con imágenes indicadas cuando el CEA se elevaba 2 veces su valor, el seguimiento con CEA en forma intensa resultó en la detección de más recurrencias, que podían ser tratadas con intención curativa que el usual seguimiento, y el tiempo de la detección de la recurrencia era más corto (383).
- Las tomografías de tórax, abdomen y pelvis se recomiendan realizar cada 6 a 12 meses por un total de 5 años, sin embargo no se recomienda realizar PET/CT scan de manera rutinaria. La tomografía está recomendada para monitorizar la presencia de lesiones metastásicas potencialmente resecable, está recomendado cada 3 a 6 meses por 2 años y luego cada 6 a 12 meses hasta los 5 años (384), sin embargo un análisis reciente de pacientes con CCR con metástasis hepática encontró que la frecuencia de seguimiento imagenológico no se correlaciona con la mediana de sobrevida ya que aquellos que tuvieron una imagen una vez por año sobrevivieron 54 meses versus 43 meses en aquellos que tuvieron 3 a 4 imágenes por año,

sugiriendo que las tomografías anuales pueden ser suficientes, los estudios tomográficos a más de 5 años no son recomendados (384,385). El PET/CT contiene una TC no contrastada, por ello no es una técnica ideal para seguimiento (386).

- Los pacientes con CCR tienen un mayor riesgo de desarrollar segundas neoplasias en los primeros 2 años de seguimiento posterior a la resección, la colonoscopia de seguimiento ayuda a identificar y remover pólipos metacrónicos (387). La colonoscopia control deberá ser realizada anualmente. En el caso de evidenciarse un adenoma avanzado (pólipo vellosos, pólipo mayor a 1 cm, displasia de alto grado) se repetirá la colonoscopia al año y si se evidenciara un adenoma no avanzado, la colonoscopia se realizaría a los 3 años y luego cada 5 años. La colonoscopia está recomendada 1 año después de la resección, o 3 a 6 meses después de la resección si no fue realizada antes de la cirugía debido a obstrucción intestinal, esto con la intención dar el tiempo prudente para la recuperación postoperatoria (388) (389). Las colonoscopias más frecuentes pueden estar indicadas en quienes presentan cáncer colorrectal antes de los 50 años (390).

Seguimiento en cáncer de colon EC IV

- Para el seguimiento en pacientes con cáncer de colon EC IV, se recomienda realizar el examen físico cada 3 meses. El examen físico a cargo de un oncólogo y los exámenes de seguimiento estándares recomendados (CEA, tomografías y colonoscopia) forman parte de la evaluación en todo paciente con CCR avanzado resecado, según la mayoría de GPCs pero con cierta variación en la frecuencia (278). Un estudio descriptivo evaluó el impacto del seguimiento oncológico según los lineamientos de las guías de práctica clínica. En base al registro del cáncer de Texas-Medicare (2000-2009), el cumplimiento de los lineamientos se evaluó con el número de visitas al médico, pruebas de CEA y el uso de la colonoscopia desde el inicio de la vigilancia. En pacientes que sobrevivieron 3 años, el cumplimiento general de las pautas fue del 25.1%. En pacientes atendidos regularmente por un oncólogo médico, el cumplimiento de las pautas aumentó a 61.5% en comparación con 8.8% para aquellos que no son vistos por un médico oncólogo regularmente ($p < 0.0001$) (391).
- El antígeno carcinoembrionario sérico (CEA) sérico se debe realizar cada 3 meses. Los pacientes con elevación de CEA post cirugía deben tener colonoscopia, tomografías de tórax, abdomen y pelvis y puede considerarse el uso de PET/SCAN. Si los estudios de imagen resultan normales y el nivel de CEA continúa incrementando, se recomienda tomografías cada 3 meses hasta que se identifique la enfermedad o el nivel de CEA se estabilice o disminuya. En un estudio de tipo retrospectivo del Memorial Sloan Kettering, se encontró que la mitad de los casos con elevación del marcador después de una cirugía R0 fueron falsos positivos. En este estudio se encontró que con valores mayores de 15 ng/ml, los falsos positivos fueron raros y todos los resultados mayores de 35 ng/ml representaron verdaderos positivos (392). Una revisión sistemática muestra que para un punto de corte de 10 ng/ml la sensibilidad y especificidad es 68% y 97%, respectivamente (393).
- Las tomografías de tórax, abdomen y pelvis se recomiendan realizar cada 3 meses sin embargo no se recomienda realizar PET/CT scan de manera rutinaria. Un estudio retrospectivo del Memorial Sloan Kettering que incluyó 952 pacientes con cáncer colorrectal operados encontró que el 27% de los pacientes con enfermedad recurrente fueron sometidos a una cirugía con intención curativa y que el 25% de estos pacientes estuvieron libres de enfermedad hasta más de 36 meses (394). Por ello, el panel de expertos del NCCN, menciona que el seguimiento en pacientes con

cáncer colorrectal EC IV que han sido sometidos a cirugía de intención curativa y tratamiento perioperatorio puede ser similar al seguimiento mencionado para cáncer de colon con enfermedad local; una de las principales diferencias del seguimiento con este grupo de pacientes, es que las tomografías deben tener un control más cercano como por ejemplo cada 3 a 6 meses. Los programas de seguimiento actuales para pacientes con CCR después de cirugía curativa no incluyen 18F-fluorodesoxiglucosa-tomografía por emisión de positrones (PET/CT). Varios estudios pequeños sobre poblaciones de pacientes seleccionadas indican una alta sensibilidad del PET/CT en la visualización de recaídas en pacientes con CCR después de cirugía curativa. Por lo tanto, la PET/CT podría ser valiosa en pacientes con un aumento inexplicable del nivel de CEA o una sospecha clínica de recaída, pero la PET/CT no se recomienda como estándar en el seguimiento después del CCR (395).

7.6.7 Pronóstico

El pronóstico del cáncer colorrectal está determinado por varios factores, sin embargo el estadio clínico por la AJCC sigue siendo el factor pronóstico más importante en pacientes recién diagnosticados, éste incluye la extensión del tumor, el compromiso ganglionar y la existencia de enfermedad a distancia. Así también se han determinado otros factores histopatológicos y moleculares, que se mencionan a continuación (396).

Tabla Nº 17: Factores pronósticos en cáncer de colon.

Factores pronósticos histopatológicos
<ul style="list-style-type: none"> - Clasificación TNM. - Grado de diferenciación tumoral - Invasión venosa y linfática. - Configuración del borde tumoral - Inmunidad del tumor (infiltración linfocitaria)
Factores pronósticos moleculares
<ul style="list-style-type: none"> - Inestabilidad microsatelital - Pérdida del cromosoma 18q - Mutación del cromosoma TP53 - Presencia de alteraciones mutacionales del gen K-RAS, N-RAS y B-RAF
Fuente: Zlobec y Lugli, 2008 (396).

7.7 Complicaciones

Las complicaciones a tener en consideración son las asociadas al tratamiento sistémico y/o local: radioterapia, cirugía así como las relacionadas a la historia natural de la enfermedad. Ver el acápite Nº 7.6.4 de eventos adversos o colaterales.

Un estudio retrospectivo analizó la información de 446 pacientes que fueron sometidos a cáncer colorrectal EC I-III. Las complicaciones intraoperatorias no difirió entre pacientes jóvenes o ancianos; sin embargo, se observó diferencias en las complicaciones postoperatorias en estos dos grupos de pacientes (364).

Los pacientes ancianos sufrieron con mayor frecuencia, íleo ($p=0.024$), peritonitis o shock séptico ($p=0.017$), absceso pélvico ($p=0.028$), infección de la herida operatoria ($p=0.031$),

hernia incisional ($p=0.012$) comparado con los pacientes jóvenes. Además, los pacientes ancianos sufrieron con mayor frecuencia complicaciones sistémicas como, cardiovasculares (4.7% vs. 1.4%, $p=0.049$), renales (4.7% vs. 0.5%, $p=0.006$) y respiratorias (10.6% vs. 5.2%, $p=0.036$). El análisis multivariado mostró, que una edad avanzada y la cirugía abierta son los dos factores independiente asociados a complicaciones (364).

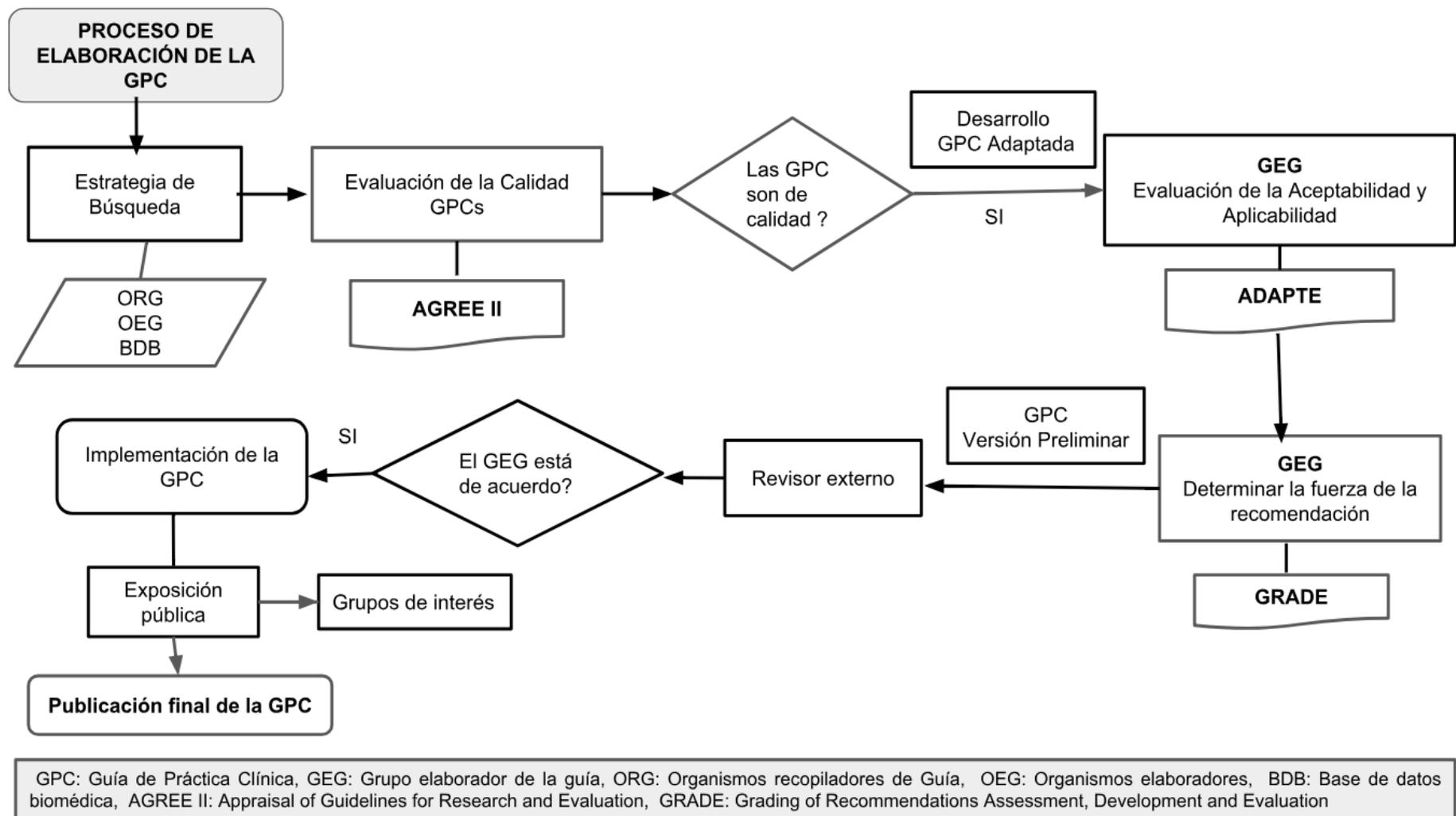
7.8 Criterios de referencia y contrareferencia

El Sistema de Referencia y Contrarreferencia (SRC) es el conjunto ordenado de procedimientos asistenciales y administrativos, a través del cual se asegura la continuidad de la atención de las necesidades de salud de los usuarios, con la debida oportunidad, eficacia y eficiencia; transfiriendo de la comunidad o establecimiento de salud de menor capacidad resolutiva a otro de mayor capacidad resolutiva (397).

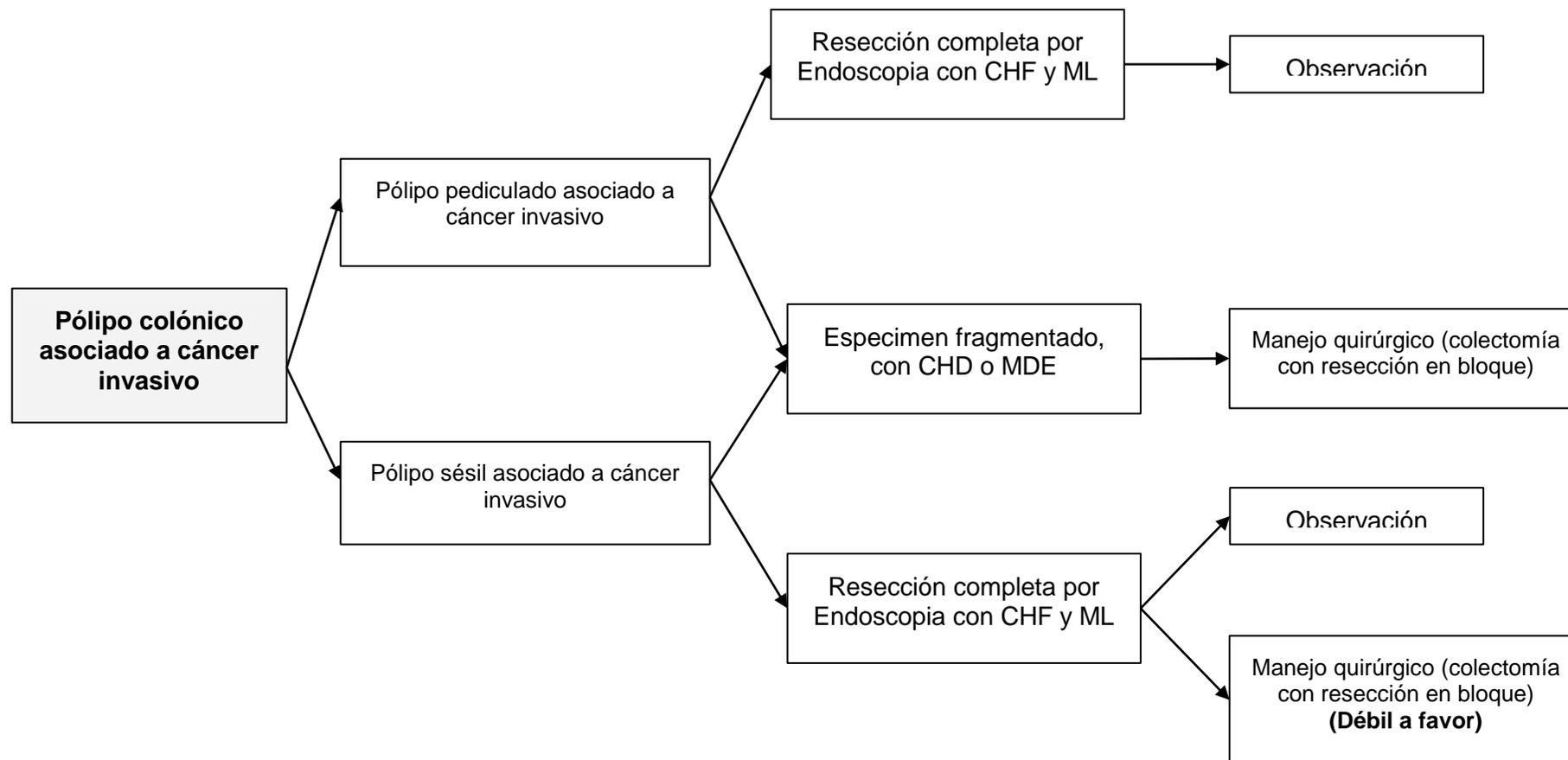
Oncosalud es una clínica de alta especialidad oncológica en promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación así como una gran capacidad resolutiva por contar con recursos humanos y tecnológicos que brindan una atención de calidad según los más altos estándares; es considerada como parte del tercer nivel de atención (IIIE) dentro del Sistema de Salud. Al ser una entidad privada no adopta las indicaciones de referencia y contrareferencia del Ministerio de Salud.

7.9 Algoritmos

Algoritmo N°1: Proceso de elaboración de GPC Oncosalud – AUNA.

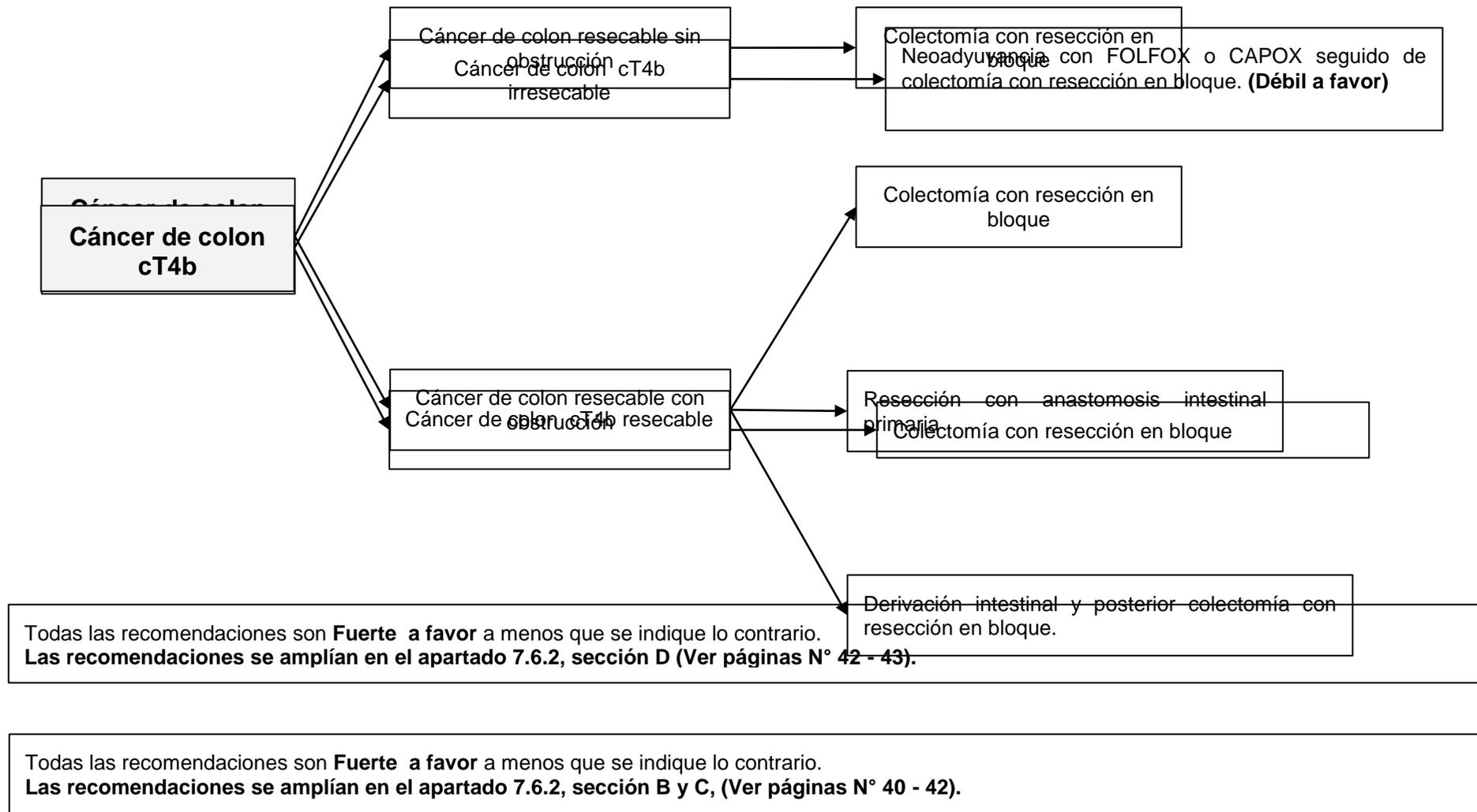


Algoritmo N° 2: Tratamiento del pólipo colónico asociado a cáncer invasivo

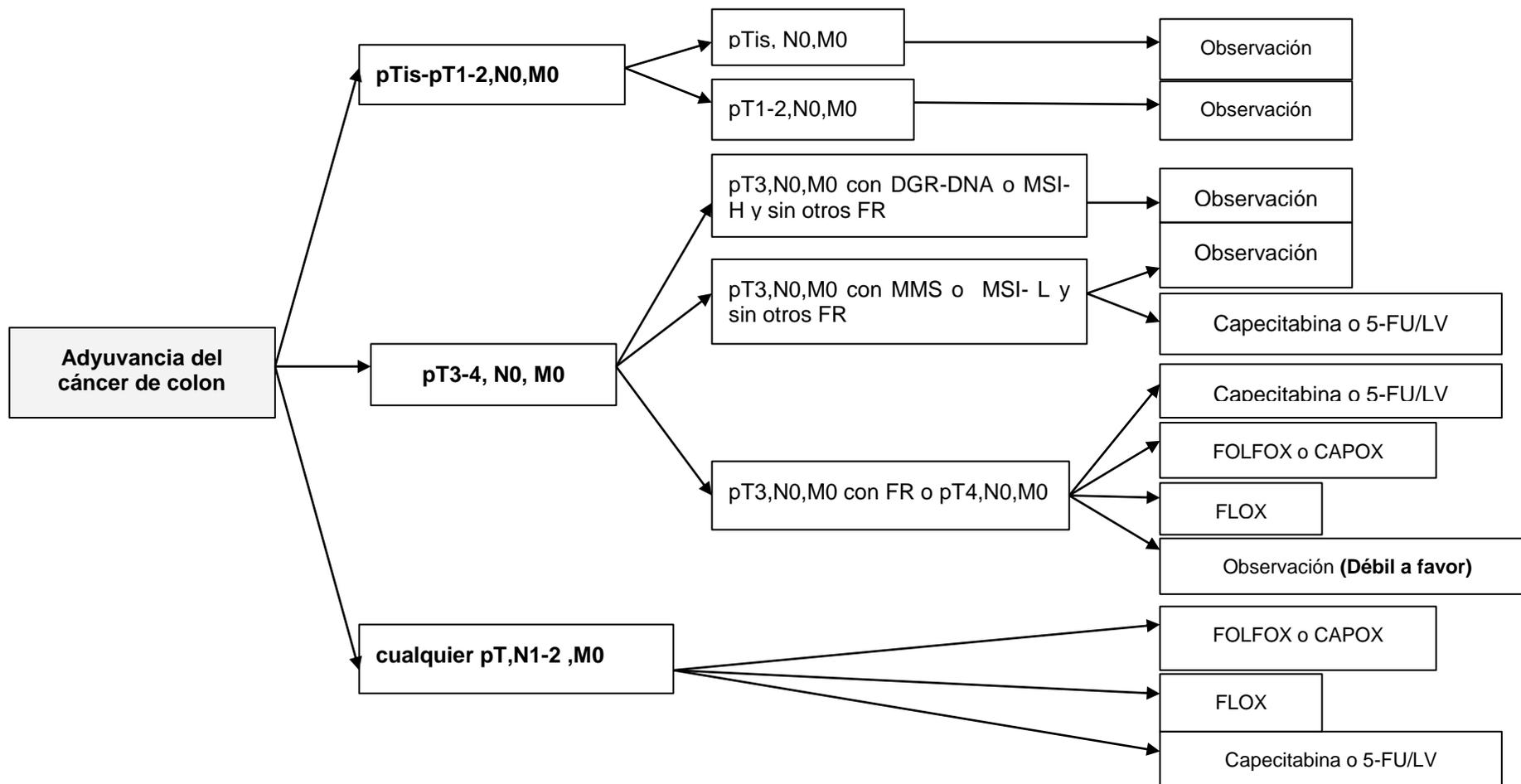


CHF/CHD:Características histológicas favorables/desfavorables, ML:Márgenes libres, MDE:Márgenes difíciles de evaluar
 Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario.
Las recomendaciones se amplían en el apartado 7.6.2 , sección A (Ver páginas N° 38 - 40).

Algoritmo N° 3: Tratamiento del cáncer de colon resecable con o sin obstrucción



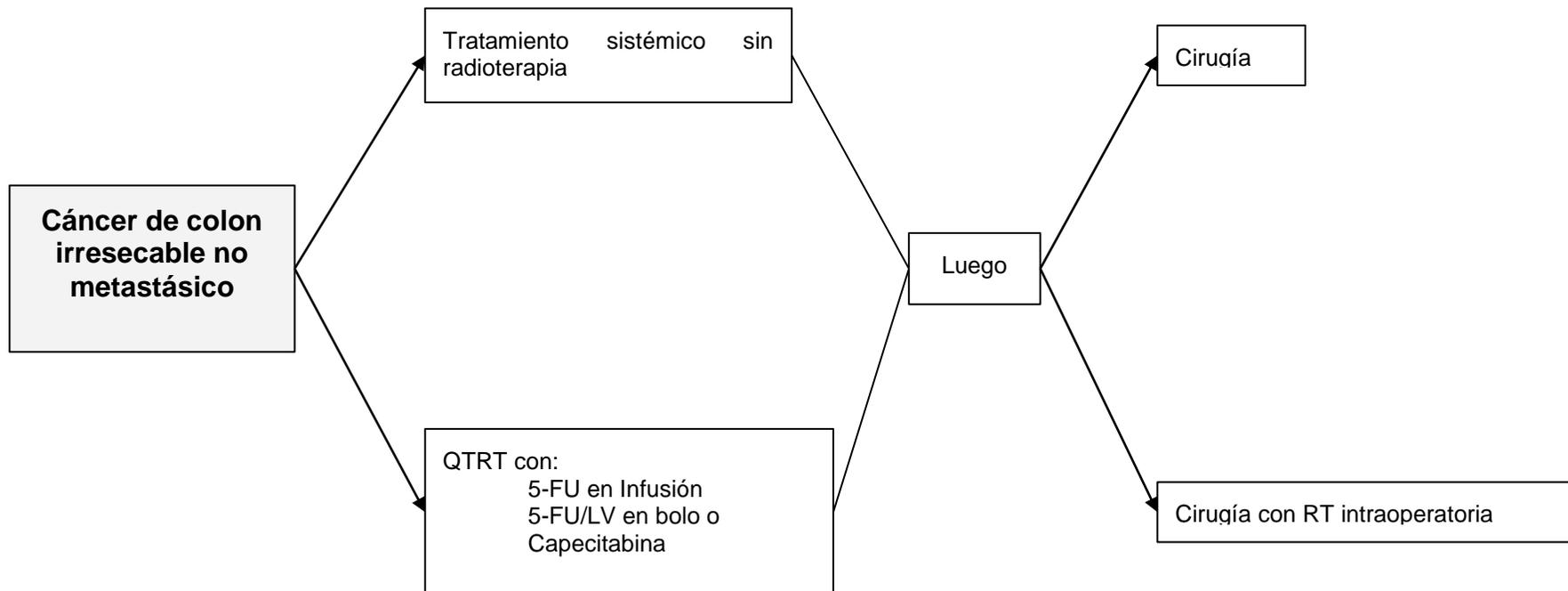
Algoritmo N° 4: Tratamiento del cáncer de colon cT4b



Algoritmo N° 5: Tratamiento o adyuvancia del cáncer de colon

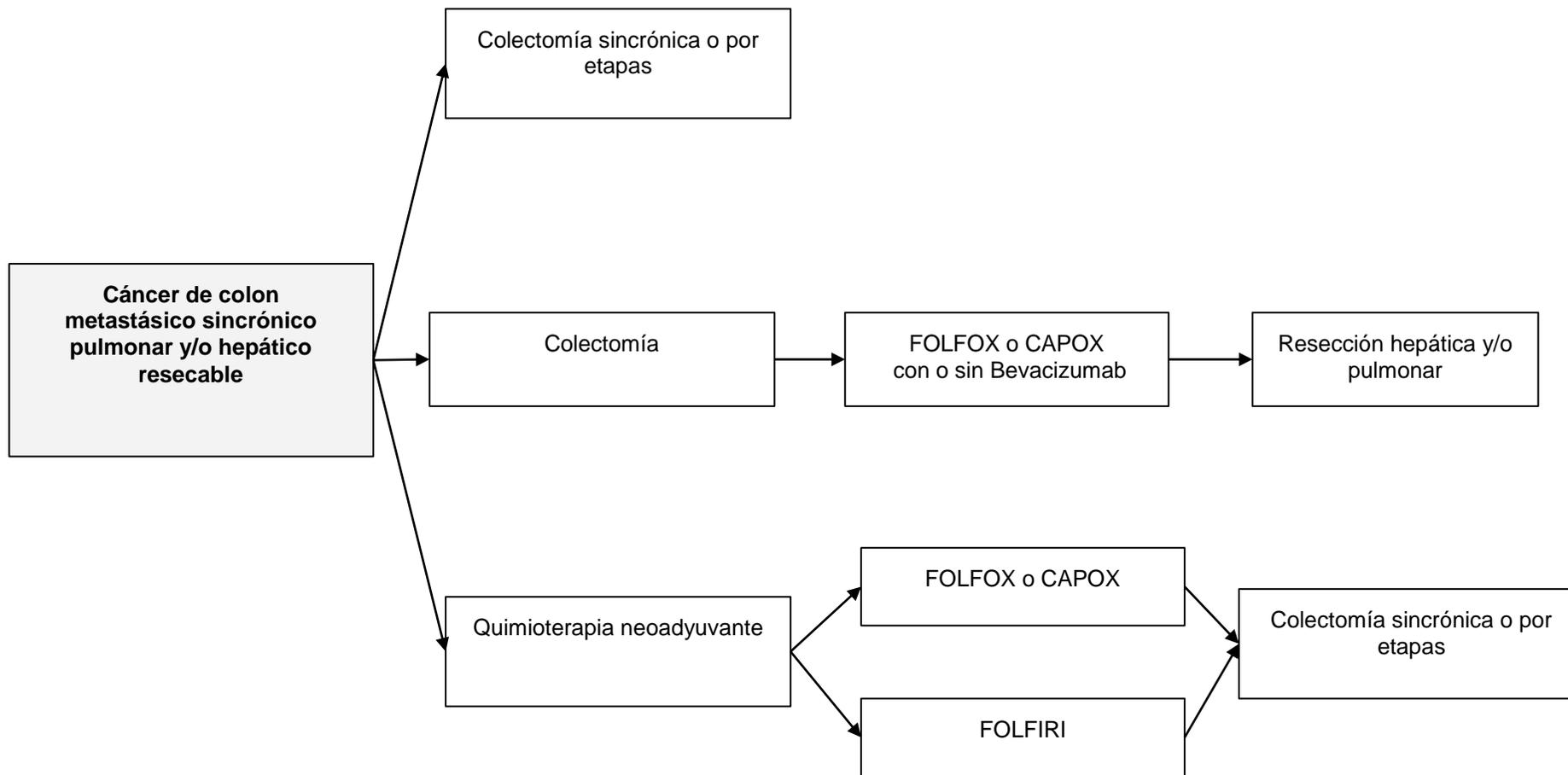
CA-DU-G-05
 DGR-DNA: Deficiencia de genes de reparación del DNA, MSI-H: Alta inestabilidad de microsatélites, MSI-L: Baja inestabilidad de microsatélites, MMS: Estabilidad microsatelital, FR: Factores de riesgo
 Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario.
Las recomendaciones se amplían en el apartado 7.6.2. sección E. (Ver páginas N° 43 - 49).

Algoritmo N° 6: Tratamiento del cáncer de colon irsecable no metastásico



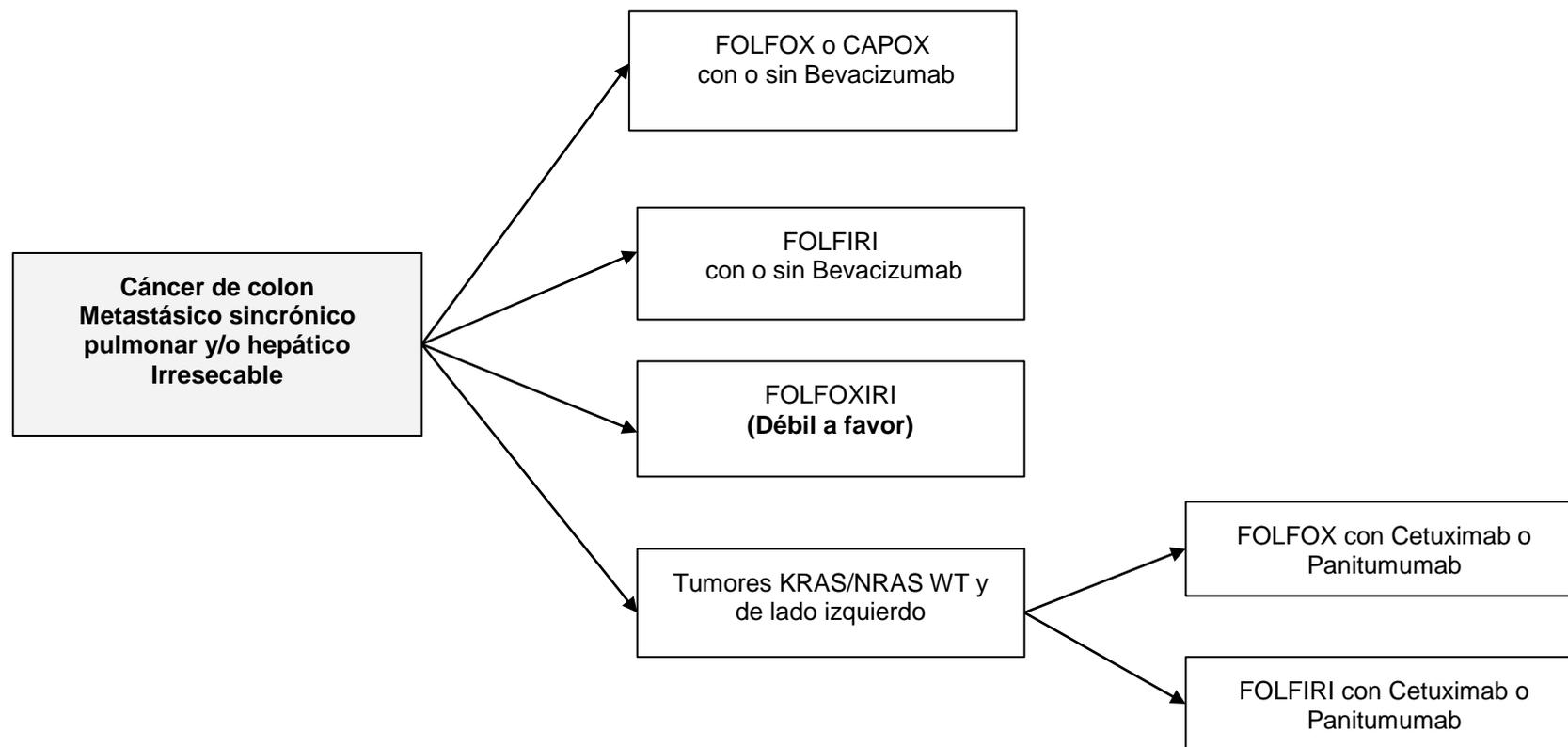
Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario.
Las recomendaciones se amplían en el apartado 7.6.2, sección F (Ver páginas N° 49 - 51).

Algoritmo N° 7: Tratamiento del cáncer de colon metastásico sincrónico pulmonar y/o hepático resecable



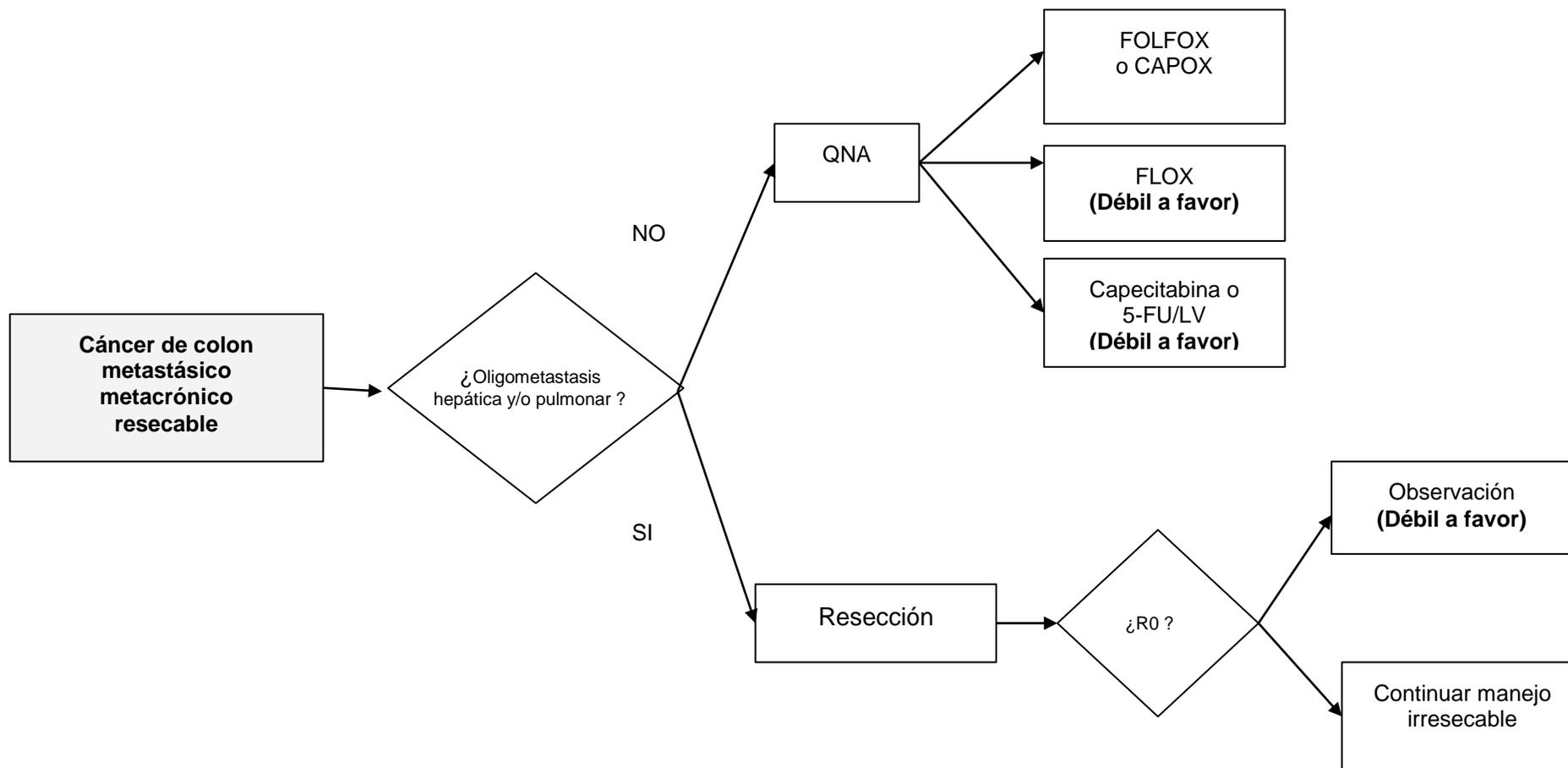
Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario.
Las recomendaciones se amplían en el apartado 7.6.2, sección G (Ver páginas N° 51 - 53).

Algoritmo N° 8: Tratamiento del cáncer de colon metastásico sincrónico pulmonar y/o hepático irresecable



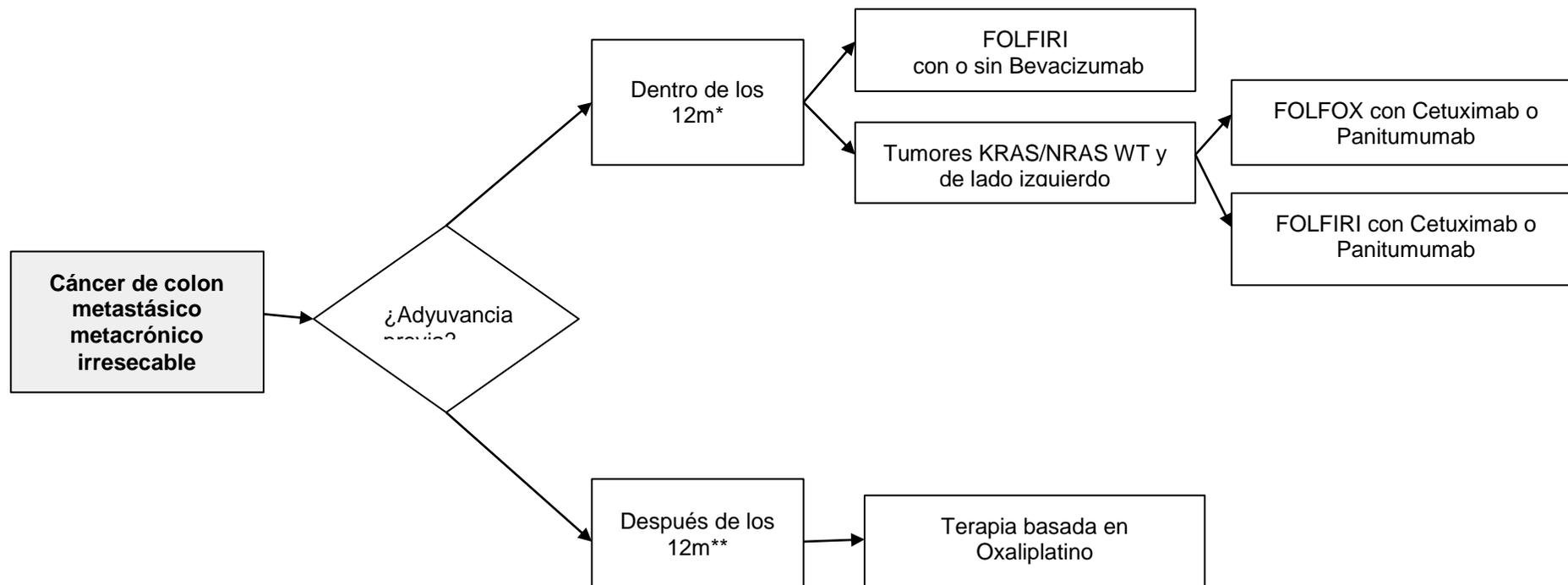
Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario.
Las recomendaciones se amplían en el apartado 7.6.2, sección G (Ver páginas N° 53 - 58).

Algoritmo N° 9: Tratamiento del cáncer de colon metastásico metacrónico resecable.



Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario.
Las recomendaciones se amplían en el apartado 7.6.2, sección G (Ver páginas N° 58 - 61).

Algoritmo N° 10: Tratamiento del cáncer de colon metastásico metacrónico irresecable



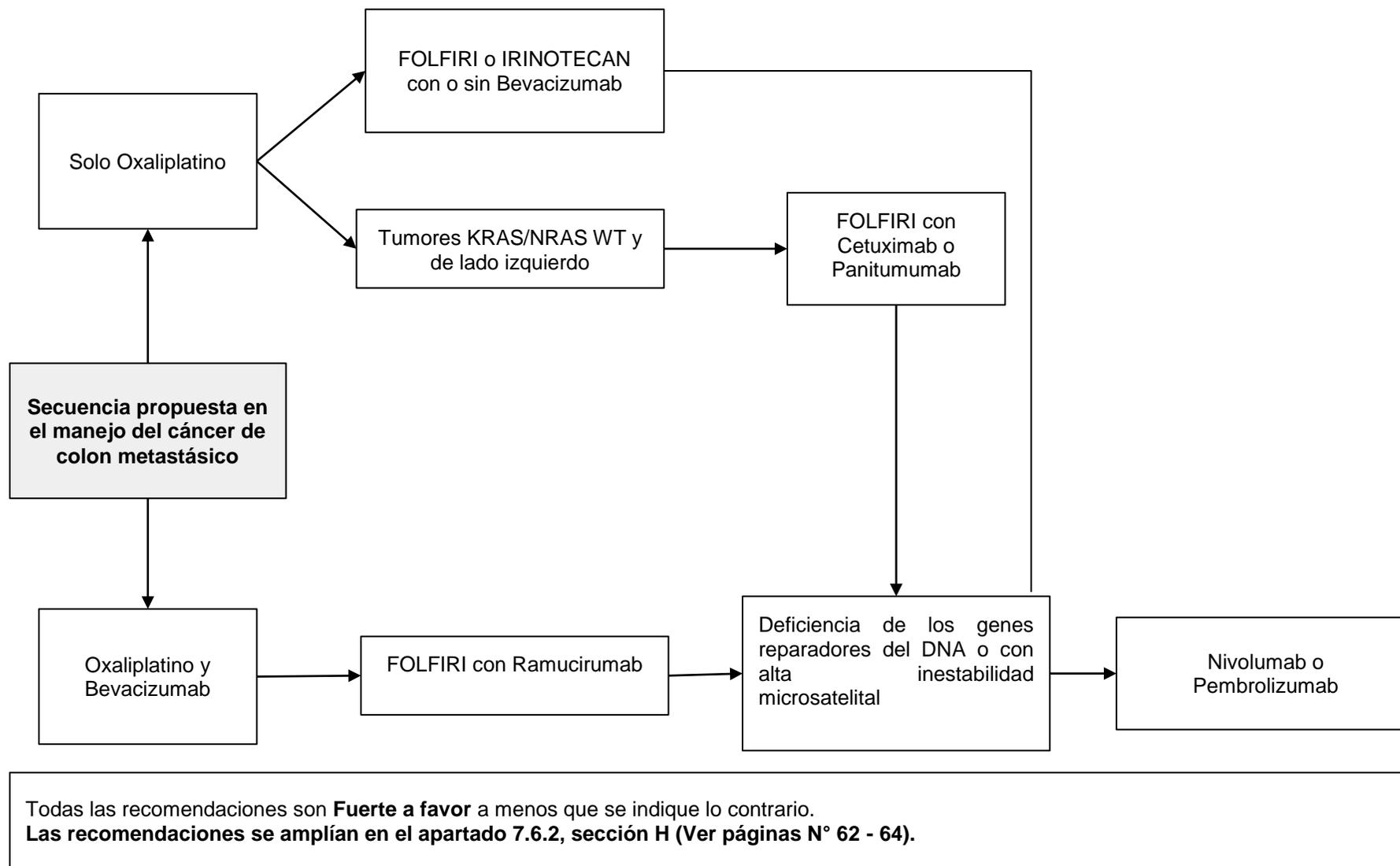
Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario.

*Adyuvancia previa dentro de los 12 meses con FOLFOX o CAPOX.

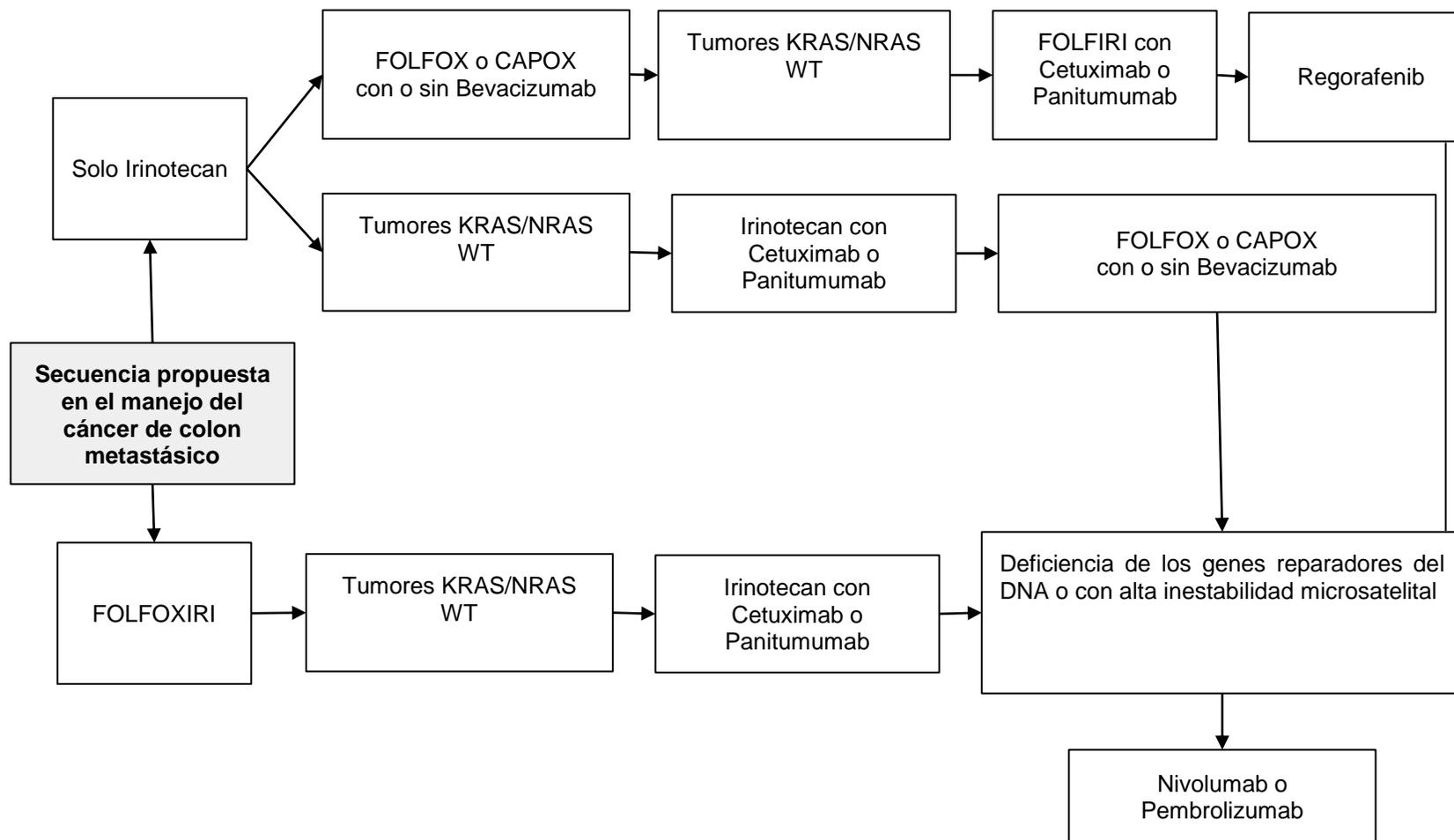
** Adyuvancia previa después de los 12 meses con FOLFOX, CAPOX, 5-FU/LV, Capecitabina o sin quimioterapia previa.

Las recomendaciones se amplían en el apartado 7.6.2, sección G (Ver páginas N° 61 - 62).

Algoritmo N° 11: Secuencia propuesta del tratamiento sistémico en el manejo del cáncer de colon metastásico. Tratamiento previo con terapia basada en Oxaliplatino



Algoritmo N° 12: Secuencia propuesta del tratamiento sistémico en el manejo del cáncer de colon metastásico. Tratamiento previo con terapia basada en Irinotecan con o sin Oxaliplatino o FOLFOXIRI.



* Si no toleran Irinotecan, utilizar Cetuximab o Panitumumab como monoterapia (**Débil a favor**).
 Todas las recomendaciones son **Fuerte a favor** a menos que se indique lo contrario.
Las recomendaciones se amplían en el apartado 7.6.2, sección H (Ver páginas N° 64 - 67).

VIII ANEXOS

Anexo N° 1: Listado de GPC sobre Cáncer de Colon preseleccionadas.

N°	Nombre de la GPC	Año de publicación	Grupo elaborador	País/Región
1.	Colon and Rectal Cancer: Diagnosis and management	2016	NICE	Reino Unido
2.	Colon Cancer: Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)	2017	NCCN	EE.UU
3.	Diagnosis and Management of Colorectal Cancer	2016	SIGN	Europa
4.	Colon and Rectal Cancer. Cancer Care Ontario. Program in evidence based care	2016	CCO	Canadá
5.	Colon Cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	2016	ESMO	Europa

NICE: The National Institute for Health and Care Excellence, NCCN: National Comprehensive Cancer Network. SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. CCO: Cancer Care Ontario, ESMO: European Society for Medical Oncology

Anexo N° 2: Recomendaciones observadas luego de aplicar el ADAPTE.

El ADAPTE es una herramienta que permite evaluar la aceptabilidad y aplicabilidad de una recomendación en el contexto local. Los expertos evaluaron las recomendaciones a través de 4 ítems; colocando sí, no o dudoso según su apreciación. Las recomendaciones consideradas como dudoso o no en los ítems del 1 al 3 y como sí en el ítem 4, se presentaron a discusión con el fin de lograr un consenso formal y decidir si se modifica, mantiene o elimina la recomendación.

Items: 1. El beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible, 2. La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados, 3. La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso y 4. Existen limitaciones, leyes políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario (cobertura) donde se usará la guía que impida implementación de la recomendación.

N°	RECOMENDACIÓN OBSERVADA	N° ÍTEM(s) OBSERVADO(s)	RECOMENDACIÓN FINAL
A. Tratamiento del pólipo colónico asociado a cáncer invasivo (PCi).			
4.	En pacientes con pólipo sénil asociado a cáncer invasivo completamente resecado endoscópicamente y con características histológicas favorables y márgenes libres, se recomienda optar por manejo quirúrgico (colectomía con resección en bloque). (Categoría 2A, NCCN)	1, 2	Se mantiene la recomendación.
5.	En pacientes con pólipo pediculado o sénil asociado a cáncer invasivo con espécimen fragmentado, márgenes difícil de evaluar o características histológicas desfavorables, se recomienda manejo quirúrgico (colectomía con resección en bloque) (Categoría 2A, NCCN)	1, 2	Se mantiene la recomendación.
C. Tratamiento del cáncer de colon resecable con obstrucción.			
9.	En pacientes con cáncer de colon resecable con obstrucción, se recomienda derivación intestinal seguido de colectomía con resección en bloque. (Categoría 2A, NCCN)	1, 2	Se mantiene la recomendación.
D. Tratamiento del cáncer de colon cT4b.			
10.	En todo paciente con cáncer de colon cT4b, se recomienda neoadyuvancia con FOLFOX o CAPOX. (Categoría 2A, NCCN)	1, 2	Se modificó la recomendación: En pacientes con cáncer de colon cT4b irresecable, se recomienda neoadyuvancia con FOLFOX o CAPOX seguido de colectomía con resección en bloque. (Categoría 2A, NCCN)

11.	En todo paciente con cáncer de colon cT4b posterior a la terapia neoadyuvante, se recomienda colectomía con resección en bloque de ganglios linfáticos. (Categoría 2A, NCCN)	1, 2	Se modificó la recomendación: En pacientes con cáncer de colon cT4b resecable, se recomienda colectomía con resección en bloque. (Categoría 2A, NCCN)
ii. Estadio clínico pT3-4, N0, M0.			
14.	En pacientes con cáncer de colon pT3,N0,M0 con deficiencia de los genes reparadores del DNA o con alta inestabilidad microsatelital y sin otros factores de riesgo, se recomienda observación como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	1, 2	Se mantiene la recomendación
20.	En pacientes con cáncer de colon pT3,N0,M0 con factores de riesgo o pT4,N0,M0, se sugiere observación como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)	1, 2	Se mantiene la recomendación
F. Tratamiento del cáncer de colon irresecable no metastásico.			
26.	En todo paciente con cáncer de colon localmente irresecable o médicamente no operable posterior a terapia sistémica con o sin radioterapia, se recomienda solo cirugía. (Categoría 2A, NCCN)	1	En pacientes con cáncer de colon irresecable no metastásico posterior a terapia sistémica con o sin radioterapia, se recomienda cirugía como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)
27.	En todo paciente con cáncer de colon localmente irresecable o médicamente no operable posterior a terapia sistémica con o sin radioterapia, se recomienda cirugía con radioterapia intraoperatoria (Categoría 2A, NCCN)	1	Se modificó la recomendación: En pacientes con cáncer de colon irresecable no metastásico posterior a terapia sistémica con o sin radioterapia, se sugiere cirugía con radioterapia intraoperatoria como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)
Recomendaciones eliminadas			

<p>En todo paciente con cáncer de colon con metástasis sincrónicas pulmonar y/o hepática resecable, se recomienda colectomía sincrónica o por etapas y terapia local ablativa. (Categoría 2A, NCCN)</p>	<p>3, 4</p>	<p>Se elimina la recomendación. No contamos con terapia local ablativa al momento.</p>
<p>En pacientes con cáncer de colon resecable con obstrucción, se recomienda colocación de stent en casos seleccionados seguido de colectomía con resección en bloque de ganglios linfáticos. (Categoría 2A, NCCN)</p>	<p>3, 4</p>	<p>Se elimina la recomendación. No contamos con colocación de stent al momento.</p>

Anexo N° 3: Encuesta simple a los grupos de interés**Estimado (a) Médico:**

El grupo AUNA está interesado en saber su opinión acerca de las *Guías de Práctica Clínica (GPC)* en nuestras sedes, por lo que agradece responda brevemente estas preguntas generales y el comentario adicional:

¿Considera que las recomendaciones de la GPC son claras, prácticas y redactadas sin ambigüedades?.

¿Qué probabilidades hay de que recomiende la guía a un colega?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Comentarios adicionales

Haga las observaciones, sugerencias y comentarios que crea oportunos para mejorar esta guía de práctica clínica.

Anexo N° 4: Indicadores para evaluar la implementación de la guía o adherencia a las recomendaciones.
INDICADOR N° 1

Nombre del indicador	Quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de colon EC III (cualquier pT, N1 - N2, M0)
Basado en Recomendaciones:	
<p>Recomendación N° 21 En pacientes con cáncer de colon cualquier pT,N1-2,M0 se recomienda FOLFOX o CAPOX como una opción de manejo. (Categoría 1, NCCN)(Fuerte a favor)</p> <p>Recomendación N° 22 En pacientes con cáncer de colon cualquier pT,N1-2,M0 se recomienda FLOX como una opción de manejo. (Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)</p> <p>Recomendación N° 23 En pacientes con cáncer de colon cualquier pT,N1-2,M0 se recomienda Capecitabina o 5-FU/Leucovorina como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)</p>	
Objetivo	Conocer el número de pacientes con cáncer de colon y compromiso ganglionar por patología expuestos a quimioterapia adyuvante y compararlo con el estándar.
Estándar referencial	Cálculo de la proporción antes de iniciar la difusión de la GPC Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Colon.
Justificación	Los pacientes que han sido sometidos a una resección potencialmente curativa, tienen un riesgo de recurrencia de aproximadamente el 30%. El objetivo de la terapia postoperatoria (adyuvancia) es reducir este riesgo, aumentando así la tasa de curación(1).
Fórmula (Proporción, %)	$\frac{\text{Número de pacientes con diagnósticos de cáncer de colon EC III en tratamiento adyuvante} \times 100}{\text{Número de pacientes con diagnósticos de cáncer de colon EC III}}$
Explicación del término	Cáncer de colon EC III: Se define cualquier pT, N1 - N2, M0.
Periodicidad de medición	Anual
Fuentes de datos	Historia clínica electrónica.
Comentarios	Si se realiza la indicación pero no se efectiviza el tratamiento adyuvante, se considera que no cumple criterio.

INDICADOR N° 2

Nombre del indicador	Cirugía con potencial curativo en pacientes con cáncer de colon resecable y potencialmente resecable (EC I - EC III)
Basado en Recomendaciones:	
<p>Recomendación N° 6 En pacientes con cáncer de colon resecable sin obstrucción, se recomienda colectomía con resección en bloque. (Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)</p> <p>Recomendación N° 10 En pacientes con cáncer de colon cT4b irresecable, se sugiere neoadyuvancia con FOLFOX o CAPOX seguido de colectomía con resección en bloque como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)</p> <p>Recomendación N° 11 En pacientes con cáncer de colon cT4b resecable, se recomienda colectomía con resección en bloque. (Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)</p> <p>Recomendación N° 26 En pacientes con cáncer de colon irresecable no metastásico posterior a terapia sistémica con o sin radioterapia, se recomienda cirugía como una opción de manejo. (Categoría 2A, NCCN)(Fuerte a favor)</p>	
Objetivo	Conocer el número de pacientes con cáncer de colon resecable y potencialmente resecable intervenidos quirúrgicamente y compararlo con el estándar.
Estándar referencial	Cálculo de la proporción antes de iniciar la difusión de la GPC Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Colon.
Justificación	La resección quirúrgica es la única modalidad de tratamiento curativo para el cáncer de colon. El objetivo de la resección quirúrgica del cáncer de colon primario es la extirpación completa del tumor, los pedículos vasculares principales y la cuenca de drenaje linfático del segmento colónico afectado(2). La resección en bloque de las estructuras contiguas está indicada si existe un vínculo o una infiltración del tumor en un órgano o estructura potencialmente resecable.
Fórmula (Proporción, %)	$\frac{\text{Número de pacientes con cáncer de colon EC I – III operados} \times 100}{\text{Número de pacientes con cáncer de colon EC I - III}}$
Explicación del término	Pacientes operados con intención curativa: realizar colectomía con resección en bloque.
Periodicidad de medición	$\frac{\text{Número de pacientes con cáncer de colon EC I - EC III sometidos a cirugía} \times 100}{\text{Número de pacientes con cáncer de colon EC I - III}}$
Periodicidad de medición	Anual
Fuentes	Historia clínica electrónica.
Comentarios	Si se realiza la indicación pero no se realiza la cirugía no cumple criterio.

1. Cáncer de colon recurrente: diagnóstico y tratamiento [Internet]. [cited 2018 Sep 28]. Available from: http://www.bvs.sld.cu/revistas/cir/vol48_1_09/cir06109.htm

2. Vogel JD, Eskicioglu C, Weiser MR, Feingold DL, Steele SR. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Colon Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2017 Oct;60(10):999–1017.

Anexo N° 5: Panel de actualización de la GPC Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Colón (MMCC).

Miembros	Función
1. Dra. Mariana Serrano C.	Coordinador logístico
2. Dr. Jorge León Ch.	Colaborador experto - Oncología
3. Dr. Bernardo Vizcarra LDG.	Colaborador experto - Radioterapia
4. Dr. José Sullón O.	Colaborador experto - Cirugía

Anexo N° 6: Resultados de la encuesta a pacientes sobre GPC.

Pregunta N° 1:	¿Está de acuerdo con el uso de GPC para mejorar su atención?
SI	(16/21) 77%
NO	(1/21) 4%
NO SE	(4/21) 19%

Pregunta N° 2:	¿Cuáles de las siguientes alternativas es la más importante para mejorar su atención?
Sustento científico para el tratamiento.	(8/31) 26%
Que tenga las mejores opciones de tratamiento.	(13/31) 42%
Los efectos adversos de los tratamientos.	(3/31) 9%
Que participen todos los especialistas involucrados en el manejo.	(13/31) 23%

Pregunta N° 3:	¿Qué otros temas cree Ud. que debemos considerar en la GPC?
	Recomendaciones puntuales
	Información sobre medidas preventivas
	Recomendaciones sobre cuidado post operatorio
	Definir los tipos de coberturas

Anexo N° 7: Formulario para la revisión externa dirigido al revisor externo experto.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CÁNCER DE COLON ONCOSALUD, AUNA

Nombre del revisor externo/a: DR JORGE GALLARDO

A. APLICABILIDAD Y RELEVANCIA

Explorar si el tema abordado por la guía aporta información útil y relevante para el contexto asistencial, y si se incluye la relevancia social del tema.

B. CONTENIDO Y ESTRUCTURA DE LA GUÍA

Valorar si las recomendaciones propuestas en la guía tiene respaldo científico y son claras. Observar, además, si la guía está estructurada en un orden adecuado y lógico, y si los materiales gráficos, algoritmos, tablas y anexos son útiles. Considerar también si información a los padres, tutores y familiares es adecuada, útil y suficiente.

C. ASPECTOS FORMALES

Valorar si el lenguaje empleado para informar al profesional y a los padres, tutores o familiares es correcto y claro.

Revisión externa (ponga una X en la respuesta escogida):

1. ¿Están descritos específicamente los objetivos globales de la guía?

Totalmente X	Bastante	Poco	Nada
--------------	----------	------	------

2. ¿Está descrita de forma clara la definición del problema de salud?

Totalmente X	Bastante	Poco	Nada
--------------	----------	------	------

3. ¿Están descritos de forma clara los criterios de manejo clínico en cada situación?

Totalmente	Bastante X	Poco	Nada
------------	------------	------	------

4. ¿Las recomendaciones son específicas y están redactadas sin ambigüedades?

Totalmente	Bastante X	Poco	Nada
------------	------------	------	------

5. ¿Hay una conexión explícita entre las principales recomendaciones y la evidencia científica que las apoya?

Totalmente X	Bastante	Poco	Nada
--------------	----------	------	------

6. Por favor, evalúe (del 1 a 10) la aplicabilidad de esta guía de práctica clínica en su realidad asistencial

1	2	3	4	5	6	7	8X	9	10
---	---	---	---	---	---	---	----	---	----

Comentarios adicionales

Haga las observaciones, sugerencias y comentarios específicos que crea oportunos para mejorar esta guía de práctica clínica en los capítulos que se mencionan. Si no está de acuerdo con alguna de las recomendaciones, por favor aporte los estudios que podrían modificarla.

COMENTARIOS GENERALES SOBRE LA GUÍA:

Es una guía extraordinariamente extensa, abarca todos los ámbitos relacionados con cáncer de colon, desde factores de riesgos hasta terapias de alta complejidad. Los textos están fundamentados en evidencias científicas de la mejor calidad

La guía está elaborada por un conjuntos multidisciplinarios de especialistas, altamente competentes y calificados

Tiene un área muy práctica con recomendaciones precisas, que puede ser de fácil ubicación para el trabajo cotidiano. y en otra parte de ella se puede encontrar los fundamentos, de la recomendaciones, finalmente gráficos y esquemas que facilitan la comprensión y eventualmente pueden servir para explicar a pacientes

COMENTARIOS POR ÁREAS:

1. Introducción

La introducción nos permitió conocer con exactitud los criterios de la búsqueda bibliográfica; que se revisó las recomendaciones de las guías de práctica clínica (GPC) más influyentes, las mejores del mundo; se realizó una buena evaluación de la calidad de la metodología empleada en GPC, se incluyen criterios de inclusión y exclusión; se estableció como se realizó la jerarquización de la evidencia; como se establecieron los distintos grados de recomendaciones. A su vez basados en las jerarquizaciones de las evidencias; luego se evalúa la aceptación y aplicabilidad de las recomendaciones; con las pertinentes recomendaciones de manejo multimodal y graduación y finalmente todas las recomendaciones se formularon en un consenso formal.

Todo está explicado en detalles, bien fundamentado y fácil de comprender.

2. Alcance y objetivos

Los alcances y objetivos de la Guía están claramente descritos:

Se busca tener una “buena práctica clínica” basada en criterios científicos y en evidencias científicas de la mejor calidad posible, pero a la vez deja un espacio admisible al buen criterio clínico, especialmente cuando la evidencia científica son contradictorias y/o múltiples, o bien muy escasas.

Invita, y exige, claramente un manejo multidisciplinario del cáncer de colon.

Establece claramente “estándares de salud”, los cuales son exigidos a los médicos especialistas; son información para los médicos no especialistas y a la vez permite a los pacientes conocer cuáles son las mejores opciones de diagnóstico y tratamientos disponibles y con ello poder contribuir a tomar decisiones sólidas en el manejo de su enfermedad.

Esta guía permite adoptar criterios de monitorización y cumplimiento de ella, facilitando las auditorías.

La guía contiene 134 recomendaciones específicas, las cuales pueden ser modificadas, según los futuros avances en oncología y puede, por cierto, ser ampliadas en su número.

3. Metodología

Se incorporaron especialistas de todas las áreas, de la oncología, los cuales son altamente calificados y realizaron un trabajo macizo

La metodología empleada es muy compleja, realiza análisis basados en distintos aspectos, por lo cual la Guía entrega recomendaciones bien fundamentadas.

Se incorporó recomendaciones de otras guías altamente calificadas

Existe una muy buena separación de las distintas áreas del diagnóstico y las distintas terapias, de acuerdo a todos los factores que hoy se conocen y que permiten obtener los mejores resultados.

4. Tema: Manejo del Pólipo colónico asociado a cáncer invasivo

El tema está muy bien desarrollado, se describe bien los principales grupos y cuáles son las recomendaciones.

Insistiría en diferencias muy bien un pólipo con carcinoma in situ del pólipo con cáncer invasivo.

Se debe incluir la recomendación de realizar colonoscopia completa en aquellos casos en que la escisión del pólipo se realizó durante resección transabdominal

5. Tema: Manejo del Cáncer de Colon Temprano

Para cada una de las sub-etapas se describe con claridad cuáles son las opciones, y éstas están basadas en evidencias clínicas.

Pacientes pT3N0 se describe muy bien los dos (o tres subgrupos) y sus alternativas de terapia

Para pacientes en etapa II no se ha demostrado mejoría en supervivencia agregando oxaliplatino, por ello podríamos estar en desacuerdo en la categorización “fuerte a favor” de las recomendaciones 20, 21, 25 y 26

En año 2017 se publicó que la duración de la adyuvancia puede ser sólo 6 ciclos de FOLFOX o sólo 4 de CAPOX, creo que es una alternativa de terapia que se debe considerar. Esta recomendación ha sido incluido también en Guía NCCN 2018

Las recomendaciones de seguimiento después de la terapia están claramente establecidas y fundamentadas.

Es muy bueno que se establezca que PET-CT no se debe incluir como una forma de control en esta etapa de la enfermedad

6. Tema: Manejo del Cáncer de Colon Metastásico

Tiene una gran cantidad de información muy útil, sin embargo creo que debería mejorar algunos puntos:

En cáncer de colon con primario irresecable:

La recomendación 43 me pareció incomprensible o un error, pues dice que se recomienda cirugía a un cáncer localmente irresecable.

El rol de la radioterapia intraoperatoria ha sido muy cuestionada, sus resultados son magros y es realmente muy difícil de realizar. No la incluiría como una de las alternativas de terapia disponible.

CC con metástasis sincrónicas hepática y/o pulmonar resecable (recomendaciones 45 al 54):

El único estudio publicado de Quimioterapia perioperatoria es de Nordlinger y fue con FOLFOX, es aceptable su equivalente CAPOX, pero no hay ninguna evidencia que avale el uso de FOLFIRI, por ello la recomendación # 48 no sería adecuada

Los pacientes que son operados previamente las alternativas de adyuvancia son 5FU y FOLFOX, pero FOLFIRI no es una alternativa de adyuvancia adecuada, por ello no incluiría la recomendación 50.

Sin embargo tanto la recomendación 48 como la 50 están descritas como “recomendaciones 2B”, en la Guía NCCN 2018, pero la adyuvancia no aparece evaluada en el “block de evaluaciones”. En el esquema asociado en pág 133 tampoco se menciona FOLFIRI como una alternativa de “adyuvancia”

Está muy bien que no se mencione las terapias intra-arteriales hepáticas.

CC con metástasis sincrónicas hepáticas y/o pulmonares irresecables potencialmente o no convertibles. (recomendaciones 55 al 59):

De acuerdo con todas las recomendaciones entregadas.

La recomendación 59 FOLFOXIRI +/- bevacizumab la incluiría como “fuerte a favor”, es una recomendación 2A en NCCN.

Se debe agregar la determinación BRAF. Los pacientes BRAF+ rara vez responden a cetuximab ni a panimumab, y son candidatos a formas diferentes de Quimio

CC con metástasis metacrónicas hepáticas y/o pulmonares resecables (recomendaciones 60 al 71):

De acuerdo con cirugía primaria en paciente oligometastásico, altamente seleccionado

Totalmente de acuerdo en las indicaciones de neoadyuvancia y en sus categorizaciones

También de acuerdo con el uso de adyuvancia en caso de resecciones primarias. (En este caso, a diferencia del anterior, la Guía no recomienda FOLFIRI)

De acuerdo también en no incluir monoclonales en las alternativas de terapias

CC con metástasis metacrónica irresecable con menos de 12 meses de terapia con oxaliplatino adyuvante : De acuerdo con recomendaciones

Agregaría el uso de ziv-aflibercept+FOLFIRI, tiene igual beneficios que Ramucirumab o bevacizumab

Se debe agregar la determinación BRAF. Los pacientes BRAF+ rara vez responden a cetuxima ni a panimumab, y son candidatos a formas diferentes de Quimio

CC con metástasis metacrónico irresecable con más de 12 meses de terapia con oxaliplatín adyuvante (recomendaciones 76 al 77):

De acuerdo con la recomendación.

Secuencias de terapia sistémica de primera y segunda línea CC metastásico.

De acuerdo con recomendaciones

Agregaría el uso de ziv-aflibercept+FOLFIRI, tiene igual beneficios que Ramucirumab o bevacizumab

Se debe agregar la determinación BRAF. Los pacientes BRAF+ rara vez responden a cetuxima ni a panimumab, y son candidatos a formas diferentes de Quimio

En recomendaciones de terapias sistémicas para cáncer metastásico, por ser muchas las alternativas se vuelve difícil de entender las recomendaciones.

El gráfico de pág 133 simplifica notoriamente la comprensión de las alternativas disponibles

Cuidados paliativos no fueron incluidos.

Esta parte de la terapia, o cuidados de los pacientes con cáncer de colon es irrenunciable, y debería ser incluida. El concepto actual es que los Cuidados Paliativos se deben incorporar, no sólo al final de la vida de los pacientes, sino muy tempranamente. Esta estrategia de incorporación temprana se asocia, a mejor calidad de vida, y en algunos estudios a una mejoría en la sobrevida de los pacientes.

Finalmente esta área, cuidados en “Etapa IC Cáncer de Colon”, es muy extensa, compleja, y también árida. Quienes utilicen la presente Guía tendrán un muy buen recurso para fundamentar sus decisiones, entregándole a los pacientes las mejores alternativas de terapias existentes

Formulario para la revisión externa dirigido al revisor externo experto.
**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CÁNCER DE COLON
ONCOSALUD, AUNA**

Nombre del revisor externo/a: Dr Guillermo Mendez

A. APLICABILIDAD Y RELEVANCIA

Explorar si el tema abordado por la guía aporta información útil y relevante para el contexto asistencial, y si se incluye la relevancia social del tema.

B. CONTENIDO Y ESTRUCTURA DE LA GUÍA

Valorar si las recomendaciones propuestas en la guía tiene respaldo científico y son claras. Observar, además, si la guía está estructurada en un orden adecuado y lógico, y si los materiales gráficos, algoritmos, tablas y anexos son útiles. Considerar también si información a los padres, tutores y familiares es adecuada, útil y suficiente.

C. ASPECTOS FORMALES

Valorar si el lenguaje empleado para informar al profesional y a los padres, tutores o familiares es correcto y claro.

Revisión externa (ponga una X en la respuesta escogida):

1. ¿Están descritos específicamente los objetivos globales de la guía?

Totalmente X	Bastante	Poco	Nada
---------------------	----------	------	------

2. ¿Está descrita de forma clara la definición del problema de salud?

Totalmente	Bastante X	Poco	Nada
------------	-------------------	------	------

3. ¿Están descritos de forma clara los criterios de manejo clínico en cada situación?

Totalmente X	Bastante	Poco	Nada
---------------------	----------	------	------

4. ¿Las recomendaciones son específicas y están redactadas sin ambigüedades?

Totalmente	Bastante X	Poco	Nada
------------	-------------------	------	------

5. ¿Hay una conexión explícita entre las principales recomendaciones y la evidencia científica que las apoya?

Totalmente	Bastante X	Poco	Nada
------------	-------------------	------	------

6. Por favor, evalúe (del 1 a 10) la aplicabilidad de esta guía de práctica clínica en su realidad asistencial

1	2	3	4	5	6	7	8 X	9	10
---	---	---	---	---	---	---	------------	---	----

Comentarios adicionales

Haga las observaciones, sugerencias y comentarios específicos que crea oportunos para mejorar esta guía de práctica clínica en los capítulos que se mencionan. Si no está de

acuerdo con alguna de las recomendaciones, por favor aporte los estudios que podrían modificarla.

COMENTARIOS GENERALES SOBRE LA GUÍA:

Excelente trabajo. A destacar el proceso de elaboración de la guía. Representa en casi su totalidad la mayoría de las situaciones clínicas que se presentan a diario. Podría ser de gran ayuda para los colegas así como también para organismos de auditoría.

COMENTARIOS POR ÁREAS:

7. Introducción

Sin comentarios

8. Alcance y objetivos

Sin comentarios

9. Metodología

Sin comentarios

10. Tema: Manejo del Pólipo colónico asociado a cáncer invasivo

Sin comentarios

11. Tema: Manejo del Cáncer de Colon Temprano

Recomendación N° 35: dice “para el seguimiento de pacientes con cancer de colon E I-III NO SE RECOMIENDA PET/TC” Recomendación fuerte en contra. No hay evidencia de la utilidad del PET/TC en esta situación por lo que la recomendación debiera ser FUERTE A FAVOR de la no recomendación o FUERTE EN CONTRA de la recomendación (esta algo confusa la recomendación)

En la tabla 13 falta la descripción del esquema FLOX . En la dosis de PEMBROLIZUMAB agregar dosis alternativa de 200 mg cada 21 días a dosis fija (para adultos)

12. Tema: Manejo del Cáncer de Colon Metastásico

Recomendación N° 73. En el estudio RAISE los pacientes debían tener progresión durante o dentro de los 6 meses de la última dosis de QT incluyendo oxaliplatino, bevacizumab y fluoropirimidinas PARA ENFERMEDAD METASTÁSICA. El único esquema utilizado en el estudio fue FOLFIRI. Sugeriría respetar los criterios de inclusión del estudio así como el esquema de QT (FOLFIRI) en caso de considerar ramucirumab.

Recomendación 76. Sugiero agregar evaluación mandatoria y exhaustiva de la neurotoxicidad residual post adyuvancia con oxaliplatino debido al riesgo de neuropatía crónica con la reutilización de oxaliplatino (dato no reportado en el estudio REOX)

Recomendación 77-80 incluir data del estudio CALGB 80405 como cita

Recomendación 91. Idem 73

Recomendación 101. Agregar como cita estudio E3200, Giantonio BJ et al, J Clin Oncol. 2007 Apr 20;25(12):1539-44.

Recomendación 116: se cita el estudio E3200 en el cuál los pacientes habían recibido irinotecan por lo cuál no corresponde dicha cita (es recomendación para pacientes sin tratamiento previo con irinotecan ni oxaliplatino)

Recomendación 118. Idem 73. El 100% de los pacientes del estudio RAISE habían recibido oxaliplatino, fluoropirimidinas y bevacizumab

Recomendación 120. Idem 73

Sugiero considerar en cada recomendación del uso de anti-EGFRs (cetuximab o panitumumab), previamente a su uso, la determinación de BRAF siempre que fuera factible. Sin bien es controversial la data, estudios sugieren falta de eficacia de los anti-EGFRs en esta población de pacientes, incluido un meta-análisis ([European Journal of Cancer Volume 51, Issue 5, March 2015, Pages 587-594](#)). Esto tiene impacto desde el punto de vista clínico así como también desde el punto de vista fármaco-económico.

Citas bibliográficas 304,337 y 345 son iguales (dejar solo una)

320 y 372 son iguales, 317 y 375 son iguales, 322 y 378 son iguales, 403 y 417 son iguales, 392 y 421 son iguales, 355 y 446 son iguales, 316 y 374 son iguales.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Website [Internet]. [cited 2017 Aug 24]. Available from: <http://www.minsa.gob.pe/dgsp/documentos/Guias/M-GPC1.pdf>
2. Trust AR. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II. 2009.
3. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Revista chilena de infectología*. 2014;31(6):705–18.
4. Shekelle P, Eccles MP, Grimshaw JM, Woolf SH. When should clinical guidelines be updated? *BMJ*. 2001 Jul 21;323(7305):155–7.
5. DeVita VT. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. LWW; 2014. 2234 p.
6. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1990 Jun 1;61(5):759–67.
7. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Dec 17;361(25):2449–60.
8. Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(6):2059–72.
9. Kanthan R, Senger J-L, Kanthan SC. Molecular Events in Primary and Metastatic Colorectal Carcinoma: A Review. *Patholog Res Int*. 2012;2012:1–14.
10. Al-Sohaily S, Biankin A, Leong R, Kohonen-Corish M, Warusavitarne J. Molecular pathways in colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012 Sep;27(9):1423–31.
11. Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y, Bryan TM, Hamilton SR, Thibodeau SN, et al. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature*. 1992;359(6392):235–7.
12. Wang J-Y, Wang Y-H, Jao S-W, Lu C-Y, Kuo C-H, Hu H-M, et al. Molecular mechanisms underlying the tumorigenesis of colorectal adenomas: correlation to activated K-ras oncogene. *Oncol Rep*. 2006 Dec;16(6):1245–52.
13. Green DR, Kroemer G. Cytoplasmic functions of the tumour suppressor p53. *Nature*. 2009 Apr 30;458(7242):1127–30.
14. Park DY, Sakamoto H, Kirley SD, Ogino S, Kawasaki T, Kwon E, et al. The Cables gene on chromosome 18q is silenced by promoter hypermethylation and allelic loss in human colorectal cancer. *Am J Pathol*. 2007 Nov;171(5):1509–19.
15. Shiou S-R, Singh AB, Moorthy K, Datta PK, Washington MK, Beauchamp RD, et al. Smad4 Regulates Claudin-1 Expression in a Transforming Growth Factor-Independent Manner in Colon Cancer Cells. *Cancer Res*. 2007;67(4):1571–9.
16. Boland CR, Richard Boland C, Goel A. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2073–87.e3.
17. Gryfe R. Clinical implications of our advancing knowledge of colorectal cancer genetics: inherited syndromes, prognosis, prevention, screening and therapeutics. *Surg Clin North Am*. 2006 Aug;86(4):787–817.
18. Nardon E, Glavač D, Benhattar J, Groenen PJTA, Höfler G, Höfler H, et al. A Multicenter Study to Validate the Reproducibility of MSI Testing With a Panel of 5 Quasimonomorphic Mononucleotide Repeats. *Diagn Mol Pathol*. 2010;19(4):236–42.
19. Ogino S, Goel A. Molecular classification and correlates in colorectal cancer. *J Mol Diagn*. 2008 Jan;10(1):13–27.
20. Deschoolmeester V, Baay M, Specenier P, Lardon F, Vermorcken JB. A review of the most promising biomarkers in colorectal cancer: one step closer to targeted therapy. *Oncologist*. 2010 Jun 28;15(7):699–731.
21. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Sep 12; Available from: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21492>

22. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017 Apr;66(4):683–91.
23. [No title] [Internet]. [cited 2017 Jul 24]. Available from: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners_2014/2016/Registro%20de%20C%C3%A1ncer%20Lima%20Metropolitana%202010%20-%202012_02092016.pdf
24. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010 Sep;60(5):277–300.
25. Schoenfeld P, Cash B, Flood A, Dobhan R, Eastone J, Coyle W, et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med*. 2005 May 19;352(20):2061–8.
26. Karahalios A, English DR, Simpson JA. Weight Change and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2015;181(11):832–45.
27. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375(8):794–8.
28. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med*. 2006 Sep 25;166(17):1871–7.
29. He J, Stram DO, Kolonel LN, Henderson BE, Le Marchand L, Haiman CA. The association of diabetes with colorectal cancer risk: the Multiethnic Cohort. *Br J Cancer*. 2010 Jun 29;103(1):120–6.
30. Deng L, Gui Z, Zhao L, Wang J, Shen L. Diabetes mellitus and the incidence of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2012 Jun;57(6):1576–85.
31. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol*. 2011 Nov;106(11):1911–21; quiz 1922.
32. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control*. 1995;6(2):164–79.
33. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, McCullough ML, Jacobs EJ, Flanders WD, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA*. 2005 Jan 12;293(2):172–82.
34. Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A, Graubard BI, Ward MH, Park Y, et al. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res*. 2010 Mar 15;70(6):2406–14.
35. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi FE, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol*. 2015 Dec;16(16):1599–600.
36. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA*. 2008 Dec 17;300(23):2765–78.
37. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22(9):1958–72.
38. Harnack L, Jacobs DR Jr, Nicodeamus K, Lazovich D, Anderson K, Folsom AR. Relationship of folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and methionine intake to incidence of colorectal cancers. *Nutr Cancer*. 2002;43(2):152–8.
39. Lagergren J, Ye W, Ekblom A. Intestinal cancer after cholecystectomy: Is bile involved in carcinogenesis? *Gastroenterology*. 2001;121(3):542–7.
40. Tocchi A, Basso L, Costa G, Lepre L, Liotta G, Mazzoni G, et al. Is there a causal connection between bile acids and colorectal cancer? *Surg Today*. 1996;26(2):101–4.
41. Burnett-Hartman AN, Newcomb PA, Potter JD. Infectious agents and colorectal cancer: a review of *Helicobacter pylori*, *Streptococcus bovis*, JC virus, and human papillomavirus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Nov;17(11):2970–9.
42. Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, Michaud M, Duke F, Earl AM, et al. Genomic

- analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res.* 2012 Feb;22(2):292–8.
43. Zhang Y, Hoffmeister M, Weck MN, Chang-Claude J, Brenner H. *Helicobacter pylori* infection and colorectal cancer risk: evidence from a large population-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol.* 2012 Mar 1;175(5):441–50.
 44. Ahn J, Sinha R, Pei Z, Dominianni C, Wu J, Shi J, et al. Human gut microbiome and risk for colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Dec 18;105(24):1907–11.
 45. Burt M.D RW, Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. GENETICS OF COLON CANCER: Impact of Inheritance on Colon Cancer Risk. *Annu Rev Med.* 1995;46(1):371–9.
 46. Rossi BM, Vaccaro C, Kronberg U. SINDROMES HEREDITARIOS QUE PREDISPONEN AL DESARROLLO DEL CANCER COLORRECTAL. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2017;28(4):617–26.
 47. Plawski A, Banasiewicz T, Borun P, Kubaszewski L, Krokowicz P, Skrzypczak-Zielinska M, et al. Familial adenomatous polyposis of the colon. *Hered Cancer Clin Pract.* 2013 Oct 22;11(1):15.
 48. Boparai KS, Keller JJ, van Eeden S, Bartelsman JF, Mathus-Vliegen EM, Dekker E, et al. T2077 Hyperplastic Polyps and Sessile Serrated Adenomas As a Phenotypic Expression of MYH-Associated Polyposis (MAP). *Gastroenterology.* 2008;134(4):A – 614.
 49. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology.* 2010 Jun;138(6):2044–58.
 50. Boland CR, Lynch HT. The history of Lynch syndrome. *Fam Cancer.* 2013 Jun;12(2):145–57.
 51. Parry S, Win AK, Parry B, Macrae FA, Gurrin LC, Church JM, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut.* 2011 Jul;60(7):950–7.
 52. Jenkins MA, Dowty JG, Ait Ouakrim D, Mathews JD, Hopper JL, Drouet Y, et al. Short-term risk of colorectal cancer in individuals with lynch syndrome: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2015 Feb 1;33(4):326–31.
 53. Kohlmann W, Gruber SB. Lynch Syndrome. In: *GeneReviews®* [Internet]. University of Washington, Seattle; 2018.
 54. Recio-Boiles A, Cagir B. Cancer, Colon. In: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2018.
 55. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med.* 1992 Mar 5;326(10):658–62.
 56. Tuohy TMF, Rowe KG, Mineau GP, Pimentel R, Burt RW, Samadder NJ. Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: a population-based study in Utah. *Cancer.* 2014 Jan 1;120(1):35–42.
 57. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, Haug PJ, Cannon-Albright LA. Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. *Gastroenterology.* 2010 Mar;138(3):877–85.
 58. Taylor DP, Stoddard GJ, Burt RW, Williams MS, Mitchell JA, Haug PJ, et al. How well does family history predict who will get colorectal cancer? Implications for cancer screening and counseling. *Genet Med.* 2011 May;13(5):385–91.
 59. Ekobom A. Ulcerative colitis and colorectal cancer. *Biomed Pharmacother.* 1991;45(9):423.
 60. Rutter MD. Surveillance programmes for neoplasia in colitis. *J Gastroenterol.* 2011 Jan;46 Suppl 1:1–5.
 61. Macrae FA. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors [Internet]. Up to date. [cited 2018 Sep 28]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors>

62. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: a population-based case-control study. *Br J Cancer*. 2005 Aug 22;93(4):399–405.
63. Saidi HS, Karuri D, Nyaim EO. Correlation of clinical data, anatomical site and disease stage in colorectal cancer. *East Afr Med J*. 2008 Jun;85(6):259–62.
64. Sandouk F, Al Jerf F, Bassel MH. Precancerous Lesions in Colorectal Cancer. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:1–11.
65. Carmignani CP, Sugarbaker TA, Bromley CM, Sugarbaker PH. Intraperitoneal cancer dissemination: mechanisms of the patterns of spread. *Cancer Metastasis Rev*. 2003 Dec;22(4):465–72.
66. Jiang WG, Mansel RE. *Cancer Metastasis, Molecular and Cellular Mechanisms and Clinical Intervention*. Springer Science & Business Media; 2006. 432 p.
67. Friedman SL, Wright TL, Altman DF. Gastrointestinal Kaposi's sarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology*. 1985;89(1):102–8.
68. Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV, Park W, Maheshwari A, Sato T, et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA*. 2008 Mar 5;299(9):1027–35.
69. Rafaelsen SR, Sørensen T, Jakobsen A, Bisgaard C, Lindebjerg J. Transrectal ultrasonography and magnetic resonance imaging in the staging of rectal cancer. Effect of experience. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(4):440–6.
70. Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, Vinden C, Rabeneck L. Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis. *Gastroenterology*. 2007 Jan;132(1):96–102.
71. Friedel D, Modayil R, Stavropoulos S. Colon Capsule Endoscopy: Review and Perspectives. *Gastroenterol Res Pract*. 2016 Sep 6;2016:9643162.
72. Halligan S, Wooldrage K, Dadswell E, Kralj-Hans I, von Wagner C, Edwards R, et al. Computed tomographic colonography versus barium enema for diagnosis of colorectal cancer or large polyps in symptomatic patients (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2013 Apr 6;381(9873):1185–93.
73. Irvine EJ, O'Connor J, Frost RA, Shorvon P, Somers S, Stevenson GW, et al. Prospective comparison of double contrast barium enema plus flexible sigmoidoscopy v colonoscopy in rectal bleeding: barium enema v colonoscopy in rectal bleeding. *Gut*. 1988 Sep;29(9):1188–93.
74. Pickhardt PJ. Screening CT colonography: how I do it. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Aug;189(2):290–8.
75. Nordholm-Carstensen A, Wille-Jørgensen PA, Jørgensen LN, Harling H. Indeterminate pulmonary nodules at colorectal cancer staging: a systematic review of predictive parameters for malignancy. *Ann Surg Oncol*. 2013 Nov;20(12):4022–30.
76. Meng W-J, Wang Z-Q, Zhou Z-G. Clinical value of routine preoperative chest computed tomography in patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2012;14(10):1291–2.
77. Horton KM, Abrams RA, Fishman EK. Spiral CT of Colon Cancer: Imaging Features and Role in Management. *Radiographics*. 2000;20(2):419–30.
78. Lamah M, Darke M.S. S. Value of Routine Computed Tomography in the Preoperative Assessment of Abdominal Aneurysm Replacement. *World J Surg*. 1999;23(10):1076–80.
79. Nerad E, Lahaye MJ, Maas M, Nelemans P, Bakers FCH, Beets GL, et al. Diagnostic Accuracy of CT for Local Staging of Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 Nov;207(5):984–95.
80. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology*. 2003 May;227(2):371–7.
81. Shin R, Jeong S-Y, Yoo HY, Park KJ, Heo SC, Kang GH, et al. Depth of Mesorectal

- Extension Has Prognostic Significance in Patients With T3 Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(12):1220–8.
82. Evans J, Patel U, Brown G. Rectal cancer: primary staging and assessment after chemoradiotherapy. *Semin Radiat Oncol*. 2011 Jul;21(3):169–77.
 83. Nerad E, Lambregts DMJ, Kersten ELJ, Maas M, Bakkers FCH, van den Bosch HCM, et al. MRI for Local Staging of Colon Cancer: Can MRI Become the Optimal Staging Modality for Patients With Colon Cancer? *Dis Colon Rectum*. 2017 Apr;60(4):385–92.
 84. Kirke R, Rajesh A, Verma R, Bankart MJG. Rectal cancer: incidence of pulmonary metastases on thoracic CT and correlation with T staging. *J Comput Assist Tomogr*. 2007 Jul;31(4):569–71.
 85. Sahani DV, Bajwa MA, Andrabi Y, Bajpai S, Cusack JC. Current status of imaging and emerging techniques to evaluate liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg*. 2014 May;259(5):861–72.
 86. Furukawa H. Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut*. 2006;55(7):1007–11.
 87. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, Ogunbiyi OA, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(6):759–67.
 88. Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, Van Cutsem E, Maes A, Stroobants S, 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 May;37(7):862–9.
 89. Angulo JC. GUÍA DE INDICACIONES PARA LA CORRECTA SOLICITUD DE PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEN. PROTECCIÓN RADIOLÓGICA 118. Comisión Enfermería Global [Internet]. 2004; Available from: <http://revistas.um.es/eglobal/article/download/598/620>
 90. Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Semin Oncol*. 1999 Oct;26(5):556–60.
 91. Liu Z, Zhang Y, Niu Y, Li K, Liu X, Chen H, et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic serum biomarkers of colorectal cancer. *PLoS One*. 2014 Aug 8;9(8):e103910.
 92. Sajid KM, Parveen R, Durr-e-Sabih, Chaouachi K, Naeem A, Mahmood R, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in hookah smokers, cigarette smokers and non-smokers. *J Pak Med Assoc*. 2007 Dec;57(12):595–9.
 93. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(33):5313–27.
 94. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):93–9.
 95. Compton CC. Key issues in reporting common cancer specimens: problems in pathologic staging of colon cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2006 Mar;130(3):318–24.
 96. Pocard M, Panis Y, Malassagne B, Nemeth J, Hautefeuille P, Valleur P. Assessing the effectiveness of mesorectal excision in rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(7):839–45.
 97. Tepper JE, O’Connell MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Compton C, Benson AB 3rd, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 1;19(1):157–63.
 98. Kidner TB, Ozao-Choy JJ, Yoon J, Bilchik AJ. Should quality measures for lymph node dissection in colon cancer be extrapolated to rectal cancer? *Am J Surg*. 2012;204(6):843–8.

99. Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, Tepper JE. Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: a population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Feb 1;61(2):426–31.
100. Wichmann MW, Müller C, Meyer G, Strauss T, Hornung HM, Lau-Werner U, et al. Effect of preoperative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer. *Arch Surg.* 2002 Feb;137(2):206–10.
101. Nagtegaal ID, Marijnen CAM, Kranenbarg EK, van de Velde CJH, van Krieken JHJM, Pathology Review Committee, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol.* 2002 Mar;26(3):350–7.
102. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg.* 2002 Mar;89(3):327–34.
103. Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol.* 2003 Nov;84(3):127–31.
104. Glynne-Jones R, Mawdsley S, Novell JR. The clinical significance of the circumferential resection margin following preoperative pelvic chemo-radiotherapy in rectal cancer: why we need a common language. *Colorectal Dis.* 2006 Nov;8(9):800–7.
105. Mawdsley S, Glynne-Jones R, Grainger J, Richman P, Makris A, Harrison M, et al. Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease-free survival? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Nov 1;63(3):745–52.
106. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol.* 2008 Jan 10;26(2):303–12.
107. Hwang MR, Park JW, Park S, Yoon H, Kim DY, Chang HJ, et al. Prognostic impact of circumferential resection margin in rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2014 Apr;21(4):1345–51.
108. Gavioli M, Luppi G, Losi L, Bertolini F, Santantonio M, Falchi AM, et al. Incidence and Clinical Impact of Sterilized Disease and Minimal Residual Disease After Preoperative Radiochemotherapy for Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum.* 2005;48(10):1851–7.
109. Rödel C, Martus P, Papadoupoulos T, Füzesi L, Klimpfing M, Fietkau R, et al. Prognostic Significance of Tumor Regression After Preoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8688–96.
110. Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, Treanor D, White A, Mulcahy HE, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology.* 2005;47(2):141–6.
111. Quah H-M, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Landmann RG, et al. Identification of Patients with High-Risk Stage II Colon Cancer for Adjuvant Therapy. *Dis Colon Rectum.* 2008;51(5):503–7.
112. Lo DS, Pollett A, Siu LL, Gallinger S, Burkes RL. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer.* 2008 Jan 1;112(1):50–4.
113. Nagtegaal ID, Quirke P. Colorectal tumour deposits in the mesorectum and pericolon; a critical review. *Histopathology.* 2007 Aug;51(2):141–9.
114. Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, Masullo M, Capelli P, Chilosi M, et al. Pathological assessment of pericolonial tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. *Mod Pathol.* 2007;20(8):843–55.
115. Ueno H, Mochizuki H. Clinical significance of extrabowel skipped cancer infiltration in rectal cancer. *Surg Today.* 1997;27(7):617–22.
116. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Ishiguro M, Miyoshi M, Kajiwara Y, et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *Am J Clin Pathol.* 2007 Feb;127(2):287–94.

117. Turner RR, Nora DT, Trocha SD, Bilchik AJ. Colorectal carcinoma nodal staging. Frequency and nature of cytokeratin-positive cells in sentinel and nonsentinel lymph nodes. *Arch Pathol Lab Med.* 2003 Jun;127(6):673–9.
118. Bertagnolli M, Miedema B, Redston M, Dowell J, Niedzwiecki D, Fleshman J, et al. Sentinel node staging of resectable colon cancer: results of a multicenter study. *Ann Surg.* 2004 Oct;240(4):624–8; discussion 628–30.
119. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, American Joint Committee on Cancer, American Cancer Society. *AJCC Cancer Staging Handbook: From the AJCC Cancer Staging Manual.* 2010. 744 p.
120. Jass JR, O'Brien MJ, Riddell RH, Snover DC. Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma. *Virchows Arch.* 2006;450(1):1–13.
121. Cerottini JP, Caplin S, Saraga E, Givel JC, Benhattar J. The type of K-ras mutation determines prognosis in colorectal cancer. *Am J Surg.* 1998 Mar;175(3):198–202.
122. Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, Oates JR, Clarke PA. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the multicenter “RASCAL” study. *J Natl Cancer Inst.* 1998 May 6;90(9):675–84.
123. Samowitz WS, Curtin K, Schaffer D, Robertson M, Leppert M, Slattery ML. Relationship of Ki-ras mutations in colon cancers to tumor location, stage, and survival: a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000 Nov;9(11):1193–7.
124. Yoon HH, Tougeron D, Shi Q, Alberts SR, Mahoney MR, Nelson GD, et al. KRAS codon 12 and 13 mutations in relation to disease-free survival in BRAF-wild-type stage III colon cancers from an adjuvant chemotherapy trial (N0147 alliance). *Clin Cancer Res.* 2014 Jun 1;20(11):3033–43.
125. Modest DP, Ricard I, Heinemann V, Hegewisch-Becker S, Schmiegel W, Porschen R, et al. Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(9):1746–53.
126. Taieb J, Zaanan A, Le Malicot K, Julié C, Blons H, Mineur L, et al. Prognostic Effect of BRAF and KRAS Mutations in Patients With Stage III Colon Cancer Treated With Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin With or Without Cetuximab: A Post Hoc Analysis of the PETACC-8 Trial. *JAMA Oncol.* 2016 Jan 14;1–11.
127. Taieb J, Le Malicot K, Shi Q, Penault-Llorca F, Bouché O, Tabernero J, et al. Prognostic Value of BRAF and KRAS Mutations in MSI and MSS Stage III Colon Cancer. *J Natl Cancer Inst [Internet].* 2017 May;109(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djw272>
128. Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, Oates J, Dix BR, Iacopetta BJ, et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the “RASCAL II” study. *Br J Cancer.* 2001 Sep 1;85(5):692–6.
129. Cercek A, Braghiroli MI, Chou JF, Hechtman JF, Kemeny N, Saltz L, et al. Clinical Features and Outcomes of Patients with Colorectal Cancers Harboring NRAS Mutations. *Clin Cancer Res.* 2017 Aug 15;23(16):4753–60.
130. Etienne-Grimaldi M-C, Formento J-L, Francoual M, Francois E, Formento P, Renee N, et al. K-Ras Mutations and Treatment Outcome in Colorectal Cancer Patients Receiving Exclusive Fluoropyrimidine Therapy. *Clin Cancer Res.* 2008;14(15):4830–5.
131. Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC, Thibodeau SN, Warren RS, Bertagnolli MM, et al. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2013 Oct 10;31(29):3664–72.
132. Gonsalves WI, Mahoney MR, Sargent DJ, Nelson GD, Alberts SR, Sinicrope FA, et al. Patient and tumor characteristics and BRAF and KRAS mutations in colon cancer, NCCTG/Alliance N0147. *J Natl Cancer Inst [Internet].* 2014 Jul;106(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dju106>

133. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 20;28(3):466–74.
134. Gavin PG, Colangelo LH, Fumagalli D, Tanaka N, Remillard MY, Yothers G, et al. Mutation profiling and microsatellite instability in stage II and III colon cancer: an assessment of their prognostic and oxaliplatin predictive value. *Clin Cancer Res*. 2012 Dec 1;18(23):6531–41.
135. Samowitz WS, Sweeney C, Herrick J, Albertsen H, Levin TR, Murtaugh MA, et al. Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. *Cancer Res*. 2005 Jul 15;65(14):6063–9.
136. Yokota T, Ura T, Shibata N, Takahari D, Shitara K, Nomura M, et al. BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2011 Mar 1;104(5):856–62.
137. Seppälä TT, Böhm JP, Friman M, Lahtinen L, Väyrynen VMJ, Liipo TKE, et al. Combination of microsatellite instability and BRAF mutation status for subtyping colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015 Jun 9;112(12):1966–75.
138. Pietrantonio F, Petrelli F, Coiu A, Di Bartolomeo M, Borgonovo K, Maggi C, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2015 Mar;51(5):587–94.
139. Kawakami H, Zaanani A, Sinicrope FA. Microsatellite Instability Testing and Its Role in the Management of Colorectal Cancer. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2015;16(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11864-015-0348-2>
140. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3219–26.
141. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 10;26(35):5783–8.
142. Thibodeau S, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science*. 1993;260(5109):816–9.
143. Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, Goldberg RM, Cunningham JM, Sargent DJ, et al. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol*. 2002 Feb 15;20(4):1043–8.
144. Weissman SM, Bellcross C, Bittner CC, Freivogel ME, Haidle JL, Kaurah P, et al. Genetic counseling considerations in the evaluation of families for Lynch syndrome--a review. *J Genet Couns*. 2011 Feb;20(1):5–19.
145. Shia J. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Part I. The utility of immunohistochemistry. *J Mol Diagn*. 2008 Jul;10(4):293–300.
146. Provenzale D, Gupta S, Ahnen DJ, Bray T, Cannon JA, Cooper G, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 Aug;14(8):1010–30.
147. Umar A, Risinger JI, Hawk ET, Carl Barrett J. Testing guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(2):153–8.
148. Vasen HFA, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut*. 2013 Jun;62(6):812–23.
149. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin*. 2004 Nov;54(6):295–308.
150. Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, Kahn EI, Lev R, Manley PN, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations.

- Gastroenterology. 1995 Jun;108(6):1657–65.
151. Freeman HJ. Long-term follow-up of patients with malignant pedunculated colon polyps after colonoscopic polypectomy. *Can J Gastroenterol*. 2013 Jan;27(1):20–4.
 152. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology*. 1985 Aug;89(2):328–36.
 153. Kudo S. Endoscopic mucosal resection of flat and depressed types of early colorectal cancer. *Endoscopy*. 1993 Sep;25(7):455–61.
 154. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. World Health Organization; 2010. 417 p.
 155. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015 Nov;21(11):1350–6.
 156. Thanki K, Nicholls ME, Gajjar A, Senagore AJ, Qiu S, Szabo C, et al. Consensus Molecular Subtypes of Colorectal Cancer and their Clinical Implications. *Int Biol Biomed J*. 2017 Jun 13;3(3):105–11.
 157. Devitt B, Philip J, McLachlan S-A. Team dynamics, decision making, and attitudes toward multidisciplinary cancer meetings: health professionals' perspectives. *J Oncol Pract*. 2010 Nov;6(6):e17–20.
 158. West NP, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan PJ, Quirke P. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 10;28(2):272–8.
 159. Bonjer HJ, Hop WCJ, Nelson H, Sargent DJ, Lacy AM, Castells A, et al. Laparoscopically assisted vs open colectomy for colon cancer: a meta-analysis. *Arch Surg*. 2007 Mar;142(3):298–303.
 160. Jackson TD, Kaplan GG, Arena G, Page JH, Rogers SO Jr. Laparoscopic versus open resection for colorectal cancer: a metaanalysis of oncologic outcomes. *J Am Coll Surg*. 2007 Mar;204(3):439–46.
 161. Zheng Z, Jemal A, Lin CC, Hu C-Y, Chang GJ. Comparative effectiveness of laparoscopy vs open colectomy among nonmetastatic colon cancer patients: an analysis using the National Cancer Data Base. *J Natl Cancer Inst [Internet]*. 2015 Mar;107(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/dju491>
 162. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst*. 2001 Apr 18;93(8):583–96.
 163. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. Association of Radial Margin Positivity With Colon Cancer. *JAMA Surg*. 2015 Sep;150(9):890–8.
 164. American Joint Committee on Cancer. Purposes and Principles of Cancer Staging. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 2010. p. 3–14.
 165. Kitano S, Inomata M, Mizusawa J, Katayama H, Watanabe M, Yamamoto S, et al. Survival outcomes following laparoscopic versus open D3 dissection for stage II or III colon cancer (JCOG0404): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr;2(4):261–8.
 166. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000 Jul;124(7):979–94.
 167. Segelman J, Flöter-Rådestad A, Hellborg H, Sjövall A, Martling A. Epidemiology and prognosis of ovarian metastases in colorectal cancer. *Br J Surg*. 2010;97(11):1704–9.
 168. Chong CS, Huh JW, Oh BY, Park YA, Cho YB, Yun SH, et al. Operative Method for Transverse Colon Carcinoma: Transverse Colectomy Versus Extended Colectomy. *Dis Colon Rectum*. 2016 Jul;59(7):630–9.
 169. &na;, &NA; Practice parameters for the identification and testing of patients at risk for dominantly inherited colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2001;44(10):1403.
 170. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, et al.

- Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi64–72.
171. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016 Aug;27(8):1386–422.
 172. Abdalla EK, Vauthey J-N, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2004 Jun;239(6):818–25; discussion 825–7.
 173. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2006 Oct;13(10):1261–8.
 174. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 1997 Mar;15(3):938–46.
 175. Adam R, Miller R, Pitombo M, Wicherts DA, de Haas RJ, Bitsakou G, et al. Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg Oncol Clin N Am.* 2007 Jul;16(3):525–36, viii.
 176. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10-Year Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases Defines Cure. *J Clin Oncol.* 2007;25(29):4575–80.
 177. Adam R, Frilling A, Elias D, Laurent C, Ramos E, Capussotti L, et al. Liver resection of colorectal metastases in elderly patients. *Br J Surg.* 2010;97(3):366–76.
 178. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(9):729–41.
 179. Conrad C, Vauthey J-N, Masayuki O, Sheth RA, Yamashita S, Passot G, et al. Individualized Treatment Sequencing Selection Contributes to Optimized Survival in Patients with Rectal Cancer and Synchronous Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-017-6089-7>
 180. Conrad C, You N, Vauthey J-N. In patients with colorectal liver metastases, can we still rely on number to define treatment and outcome? *Oncology* . 2013 Nov;27(11):1078, 1083–4, 1086.
 181. Lee W-S, Yun SH, Chun H-K, Lee W-Y, Yun H-R, Kim J, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *Int J Colorectal Dis.* 2007 Jun;22(6):699–704.
 182. Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC, Saltz L, Park B, Flores R, et al. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg.* 2009 Jun;87(6):1684–8.
 183. Gonzalez M, Poncet A, Combescure C, Robert J, Ris HB, Gervaz P. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2013 Feb;20(2):572–9.
 184. Gonzalez M, Gervaz P. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Future Oncol.* 2015;11(2 Suppl):31–3.
 185. Brouquet A, Vauthey JN, Contreras CM, Walsh GL, Vaporciyan AA, Swisher SG, et al. Improved survival after resection of liver and lung colorectal metastases compared with liver-only metastases: a study of 112 patients with limited lung metastatic disease. *J Am Coll Surg.* 2011 Jul;213(1):62–9; discussion 69–71.
 186. Inoue M, Kotake Y, Nakagawa K, Fujiwara K, Fukuhara K, Yasumitsu T. Surgery for pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2000 Aug;70(2):380–3.
 187. Hendriks JM, Romijn S, Van Putte B, Eyskens E, Vermorken JB, Van Marck E, et al. Long-term results of surgical resection of lung metastases. *Acta Chir Belg.* 2001

- Nov;101(6):267–72.
188. Read TE, Mutch MG, Chang BW, McNevin MS, Fleshman JW, Birnbaum EH, et al. Locoregional recurrence and survival after curative resection of adenocarcinoma of the colon. *J Am Coll Surg.* 2002 Jul;195(1):33–40.
 189. Galandiuk S, Wieand HS, Moertel CG, Cha SS, Fitzgibbons RJ Jr, Pemberton JH, et al. Patterns of recurrence after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet.* 1992 Jan;174(1):27–32.
 190. Bowne WB, Lee B, Wong WD, Ben-Porat L, Shia J, Cohen AM, et al. Operative salvage for locoregional recurrent colon cancer after curative resection: an analysis of 100 cases. *Dis Colon Rectum.* 2005 May;48(5):897–909.
 191. Landmann RG, Weiser MR. Surgical Management of Locally Advanced and Locally Recurrent Colon Cancer. *Clin Colon Rectal Surg.* 2005;18(03):182–9.
 192. Willett CG, Tepper JE, Cohen AM, Orlow E, Welch CE. Failure patterns following curative resection of colonic carcinoma. *Ann Surg.* 1984 Dec;200(6):685–90.
 193. Willett CG, Goldberg S, Shellito PC, Grossbard M, Clark J, Fung C, et al. Does postoperative irradiation play a role in the adjuvant therapy of stage T4 colon cancer? *Cancer J Sci Am.* 1999 Jul;5(4):242–7.
 194. Willett CG, Fung CY, Kaufman DS, Efird J, Shellito PC. Postoperative radiation therapy for high-risk colon carcinoma. *J Clin Oncol.* 1993 Jun;11(6):1112–7.
 195. Lentz F, Tran A, Rey E, Pons G, Tréluyer J-M. Pharmacogenomics of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin in hepatic metastases of colorectal cancer: clinical implications. *Am J Pharmacogenomics.* 2005;5(1):21–33.
 196. O'Dwyer PJ. The present and future of angiogenesis-directed treatments of colorectal cancer. *Oncologist.* 2006 Oct;11(9):992–8.
 197. Raymond E, Faivre S, Woynarowski JM, Chaney SG. Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Semin Oncol.* 1998 Apr;25(2 Suppl 5):4–12.
 198. Rothenberg ML, Blanke CD. Topoisomerase I inhibitors in the treatment of colorectal cancer. *Semin Oncol.* 1999 Dec;26(6):632–9.
 199. Shi Q, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant (adjuv) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) collaboration. *J Clin Orthod.* 2017 Jun 20;35(18_suppl):LBA1–LBA1.
 200. Yoo PS, Lopez-Soler RI, Longo WE, Cha CH. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. *Clin Colorectal Cancer.* 2006 Sep;6(3):202–7.
 201. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, Köhne C-H, Pozzo C, Poston G, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer.* 2006 Sep;42(14):2212–21.
 202. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, Goldberg RM, Mahoney MR, Dakhil SR, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 20;23(36):9243–9.
 203. Hayashi M, Inoue Y, Komeda K, Shimizu T, Asakuma M, Hirokawa F, et al. Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis. *BMC Surg.* 2010 Sep 27;10:27.
 204. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet.* 1994 Jun 4;343(8910):1405–10.
 205. Benson AB 3rd, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Apr;16(4):359–69.
 206. André T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, Couteau C, Mabro M, Lotz JP, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-

- infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. GERCOR. *Eur J Cancer*. 1999 Sep;35(9):1343–7.
207. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1670–6.
 208. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer*. 2006 Mar 27;94(6):798–805.
 209. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 20;26(12):2006–12.
 210. Maindrault-Goebel F, Louvet C, André T, Carola E, Lotz JP, Molitor JL, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). GERCOR. *Eur J Cancer*. 1999 Sep;35(9):1338–42.
 211. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 15;22(2):229–37.
 212. Kirstein MM, Lange A, Prenzler A, Manns MP, Kubicka S, Vogel A. Targeted therapies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and assessment of currently available data. *Oncologist*. 2014 Nov;19(11):1156–68.
 213. Araujo R, Gonen M, Allen P, Blumgart L, DeMatteo R, Fong Y, et al. Comparison between perioperative and postoperative chemotherapy after potentially curative hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2013 Dec;20(13):4312–21.
 214. Bilchik AJ, Poston G, Adam R, Choti MA. Prognostic variables for resection of colorectal cancer hepatic metastases: an evolving paradigm. *J Clin Oncol*. 2008 Nov 20;26(33):5320–1.
 215. Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005 Mar 20;23(9):2038–48.
 216. van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM, Schulick RD, Diaz LA, Choti MA. Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? *J Gastrointest Surg*. 2010 Nov;14(11):1691–700.
 217. Hong SP, Kim TI. Colorectal stenting: an advanced approach to malignant colorectal obstruction. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 21;20(43):16020–8.
 218. Yoon JY, Jung YS, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Clinical outcomes and risk factors for technical and clinical failures of self-expandable metal stent insertion for malignant colorectal obstruction. *Gastrointest Endosc*. 2011 Oct;74(4):858–68.
 219. Franko J, Shi Q, Goldman CD, Pockaj BA, Nelson GD, Goldberg RM, et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 20;30(3):263–7.
 220. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008 Sep;15(9):2426–32.
 221. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for

- peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):4011–9.
222. Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, Bale R, Breen D, Callstrom M, et al. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, The Interventional Oncology Sans Frontières meeting 2013. *Eur Radiol*. 2015 Dec;25(12):3438–54.
 223. Shady W, Petre EN, Gonen M, Erinjeri JP, Brown KT, Covey AM, et al. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Colorectal Cancer Liver Metastases: Factors Affecting Outcomes--A 10-year Experience at a Single Center. *Radiology*. 2016 Feb;278(2):601–11.
 224. Solbiati L, Ahmed M, Cova L, Ierace T, Brioschi M, Goldberg SN. Small liver colorectal metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: local response rate and long-term survival with up to 10-year follow-up. *Radiology*. 2012 Dec;265(3):958–68.
 225. Zacharias AJ, Jayakrishnan TT, Rajeev R, Rilling WS, Thomas JP, George B, et al. Comparative Effectiveness of Hepatic Artery Based Therapies for Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Oct 8;10(10):e0139940.
 226. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, Shi W, Conti JA, Brennan MF, et al. Hepatic Arterial Infusion of Chemotherapy after Resection of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 1999;341(27):2039–48.
 227. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology*. 2006 Sep;20(10):1161–76, 1179; discussion 1179–80, 1185–6.
 228. Chan DL, Alzahrani NA, Morris DL, Chua TC. Systematic review and meta-analysis of hepatic arterial infusion chemotherapy as bridging therapy for colorectal liver metastases. *Surg Oncol*. 2015 Sep;24(3):162–71.
 229. Lévi FA, Boige V, Hebbar M, Smith D, Lepère C, Focan C, et al. Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV. *Ann Oncol*. 2016 Feb;27(2):267–74.
 230. Johnston FM, Mavros MN, Herman JM, Pawlik TM. Local therapies for hepatic metastases. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013 Feb 1;11(2):153–60.
 231. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, Mulazzani L, Graziano F, Giordani P, et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res*. 2012 Apr;32(4):1387–95.
 232. Martin RCG 2nd, Scoggins CR, Schreeder M, Rilling WS, Laing CJ, Tatum CM, et al. Randomized controlled trial of irinotecan drug-eluting beads with simultaneous FOLFOX and bevacizumab for patients with unresectable colorectal liver-limited metastasis. *Cancer*. 2015 Oct 15;121(20):3649–58.
 233. Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, Milano MT, Schell MC, Okunieff P. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Mar 1;67(3):793–8.
 234. Cosimelli M, Golfieri R, Cagol PP, Carpanese L, Sciuto R, Maini CL, et al. Multi-centre phase II clinical trial of yttrium-90 resin microspheres alone in unresectable, chemotherapy refractory colorectal liver metastases. *Br J Cancer*. 2010 Jul 27;103(3):324–31.
 235. Hickey R, Lewandowski RJ, Prudhomme T, Ehrenwald E, Baigorri B, Critchfield J, et al. 90Y Radioembolization of Colorectal Hepatic Metastases Using Glass Microspheres: Safety and Survival Outcomes from a 531-Patient Multicenter Study. *J Nucl Med*. 2016 May;57(5):665–71.
 236. Chang DT, Swaminath A, Kozak M, Weintraub J, Koong AC, Kim J, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer*. 2011 Sep 1;117(17):4060–9.

237. Agolli L, Bracci S, Nicosia L, Valeriani M, De Sanctis V, Osti MF. Lung Metastases Treated With Stereotactic Ablative Radiation Therapy in Oligometastatic Colorectal Cancer Patients: Outcomes and Prognostic Factors After Long-Term Follow-Up. *Clin Colorectal Cancer*. 2017 Mar;16(1):58–64.
238. Hong TS, Ritter MA, Tomé WA, Harari PM. Intensity-modulated radiation therapy: emerging cancer treatment technology. *Br J Cancer*. 2005;92(10):1819–24.
239. Meyer J, Czito B, Yin F-F, Willett C. Advanced radiation therapy technologies in the treatment of rectal and anal cancer: intensity-modulated photon therapy and proton therapy. *Clin Colorectal Cancer*. 2007 Jan;6(5):348–56.
240. Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannootte J, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 10;28(23):3687–94.
241. Benson AB 3rd, Geschwind J-F, Mulcahy MF, Rilling W, Siskin G, Wiseman G, et al. Radioembolisation for liver metastases: results from a prospective 151 patient multi-institutional phase II study. *Eur J Cancer*. 2013 Oct;49(15):3122–30.
242. Abdalla EK. Commentary: Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases: do not blame the biology when it is the technology. *Am J Surg*. 2009;197(6):737–9.
243. Gold MF. Comfort, compassion, dignity mark end-of-life care. *Provider*. 2003 Dec;29(12):20–2, 25–9, 33.
244. Dixon MR, Stamos MJ. Strategies for palliative care in advanced colorectal cancer. *Dig Surg*. 2004 Oct 5;21(5-6):344–51.
245. Rosen SA, Buell JF, Yoshida A, Kazsuba S, Hurst R, Michelassi F, et al. Initial presentation with stage IV colorectal cancer: how aggressive should we be? *Arch Surg*. 2000 May;135(5):530–4; discussion 534–5.
246. Law WL, Chan WF, Lee YM, Chu KW. Non-curative surgery for colorectal cancer: critical appraisal of outcomes. *Int J Colorectal Dis*. 2004 May;19(3):197–202.
247. Phang PT, MacFarlane JK, Taylor RH, Cheifetz R, Davis N, Hay J, et al. Effect of emergent presentation on outcome from rectal cancer management. *Am J Surg*. 2003 May;185(5):450–4.
248. Fiori E, Lamazza A, Schillaci A, Femia S, Demasi E, Decesare A, et al. Palliative management for patients with subacute obstruction and stage IV unresectable rectosigmoid cancer: colostomy versus endoscopic stenting: final results of a prospective randomized trial. *Am J Surg*. 2012 Sep;204(3):321–6.
249. Watt AM, Faragher IG, Griffin TT, Rieger NA, Maddern GJ. Self-expanding metallic stents for relieving malignant colorectal obstruction: a systematic review. *Ann Surg*. 2007 Jul;246(1):24–30.
250. Fan Y-B, Cheng Y-S, Chen N-W, Xu H-M, Yang Z, Wang Y, et al. Clinical application of self-expanding metallic stent in the management of acute left-sided colorectal malignant obstruction. *World J Gastroenterol*. 2006 Feb 7;12(5):755–9.
251. Gevers AM, Macken E, Hiele M, Rutgeerts P. Endoscopic laser therapy for palliation of patients with distal colorectal carcinoma: analysis of factors influencing long-term outcome. *Gastrointest Endosc*. 2000 May;51(5):580–5.
252. Bae SH, Park W, Choi DH, Nam H, Kang WK, Park YS, et al. Palliative radiotherapy in patients with a symptomatic pelvic mass of metastatic colorectal cancer. *Radiat Oncol*. 2011 May 21;6:52.
253. Courtney ED, Raja A, Leicester RJ. Eight Years Experience of High-Powered Endoscopic Diode Laser Therapy for Palliation of Colorectal Carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(4):845–50.
254. Ronnekleiv-Kelly SM, Kennedy GD. Management of stage IV rectal cancer: palliative options. *World J Gastroenterol*. 2011 Feb 21;17(7):835–47.
255. Zafar A, Mustafa M, Chapman M. Colorectal polyps: when should we tattoo? *Surg Endosc*. 2012;26(11):3264–6.

256. Arteaga-González I, Martín-Malagón A, López-Tomassetti Fernández EM, Arranz-Durán J, Parra-Blanco A, Nicolas-Perez D, et al. The Use of Preoperative Endoscopic Tattooing in Laparoscopic Colorectal Cancer Surgery for Endoscopically Advanced Tumors: A Prospective Comparative Clinical Study. *World J Surg.* 2006;30(4):605–11.
257. Freeman HJ. Long-term follow-up of patients with malignant pedunculated colon polyps after colonoscopic polypectomy. *Can J Gastroenterol.* 2013 Jan;27(1):20–4.
258. Cottet V, Jooste V, Fournel I, Bouvier A-M, Faivre J, Bonithon-Kopp C. Long-term risk of colorectal cancer after adenoma removal: a population-based cohort study. *Gut.* 2012 Aug;61(8):1180–6.
259. Hassan C, Quintero E, Dumonceau J-M, Regula J, Brandão C, Chaussade S, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2013 Sep 12;45(10):842–64.
260. Pollard CW, Nivatvongs S, Rojanasakul A, Reiman HM, Dozois RR. The fate of patients following polypectomy alone for polyps containing invasive carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 1992 Oct;35(10):933–7.
261. Nassiopoulos K, Pavlidis TE, Menenakos E, Chanson C, Zografos G, Petropoulos P. Laparoscopic colectomy in the management of large, sessile, transformed colorectal polyps. *JLS.* 2005 Jan;9(1):58–62.
262. Hunter JA, Ryan JA Jr, Schultz P. En bloc resection of colon cancer adherent to other organs. *Am J Surg.* 1987 Jul;154(1):67–71.
263. Smithers BM, Theile DE, Cohen JR, Evans EB, Davis NC. Emergency right hemicolectomy in colon carcinoma: a prospective study. *Aust N Z J Surg.* 1986 Oct;56(10):749–52.
264. Lee YM, Law WL, Chu KW, Poon RT. Emergency surgery for obstructing colorectal cancers: a comparison between right-sided and left-sided lesions. *J Am Coll Surg.* 2001 Jun;192(6):719–25.
265. Chiappa A, Zbar A, Biella F, Staudacher C. One-stage resection and primary anastomosis following acute obstruction of the left colon for cancer. *Am Surg.* 2000 Jul;66(7):619–22.
266. Amelung FJ, Mulder CLJ, Verheijen PM, Draaisma WA, Siersema PD, Consten ECJ. Acute resection versus bridge to surgery with diverting colostomy for patients with acute malignant left sided colonic obstruction: Systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* 2015 Dec;24(4):313–21.
267. Dehal A, Graff-Baker AN, Vuong B, Fischer T, Klempner SJ, Chang S-C, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Improves Survival in Patients with Clinical T4b Colon Cancer. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2017 Sep 20; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11605-017-3566-z>
268. Foxtrot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012 Nov;13(11):1152–60.
269. Karoui M, Rullier A, Luciani A, Bonnetain F, Auriault M-L, Sarran A, et al. Neoadjuvant FOLFOX 4 versus FOLFOX 4 with Cetuximab versus immediate surgery for high-risk stage II and III colon cancers: a multicentre randomised controlled phase II trial--the PRODIGE 22--ECKINOXE trial. *BMC Cancer.* 2015 Jul 10;15:511.
270. Engin O. *Colon Polyps and the Prevention of Colorectal Cancer.* Springer; 2015. 249 p.
271. Xu B, Yu L, Zhao L-Z, Ma D-W. Prognostic factors in the patients with T2N0M0 colorectal cancer. *World J Surg Oncol.* 2016 Mar 10;14:76.
272. Fatemi SR, Pourhoseingholi MA, Asadi F, Vahedi M, Pasha S, Alizadeh L, et al. Recurrence and Five -Year Survival in Colorectal Cancer Patients After Surgery. *Iran J Cancer Prev.* 2015 Aug;8(4):e3439.
273. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based

- adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul 17;349(3):247–57.
274. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol.* 2005 Jan 20;23(3):609–18.
 275. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 10;28(2):264–71.
 276. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol.* 1999 May;17(5):1356–63.
 277. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol.* 2004 May 15;22(10):1797–806.
 278. Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Semin Oncol.* 1999 Oct;26(5):556–60.
 279. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet.* 2007 Dec 15;370(9604):2020–9.
 280. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet.* 1995 Apr 15;345(8955):939–44.
 281. Figueredo A, Charette ML, Maroun J, Brouwers MC, Zuraw L. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol.* 2004 Aug 15;22(16):3395–407.
 282. Twelves CJ. Xeloda® in Adjuvant Colon Cancer Therapy (X-ACT) Trial: Overview of Efficacy, Safety, and Cost-Effectiveness. *Clin Colorectal Cancer.* 2006;6(4):278–87.
 283. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, Seitz J-F, Van Hazel G, Wong A, et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol.* 2012 May;23(5):1190–7.
 284. Kumar A, Kennecke HF, Renouf DJ, Lim HJ, Gill S, Woods R, et al. Adjuvant chemotherapy use and outcomes of patients with high-risk versus low-risk stage II colon cancer. *Cancer.* 2015 Feb 15;121(4):527–34.
 285. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 1;27(19):3109–16.
 286. André T, de Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol.* 2015 Dec 10;33(35):4176–87.
 287. Schmoll H-J, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2015 Nov 10;33(32):3733–40.
 288. Schmoll H-J, Cartwright T, Tabernero J, Nowacki MP, Figer A, Maroun J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol.* 2007 Jan 1;25(1):102–9.
 289. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Apr 10;29(11):1465–71.
 290. Pectasides D, Karavasilis V, Papaxoinis G, Gourgioti G, Makatsoris T, Raptou G, et al. Randomized phase III clinical trial comparing the combination of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) with the combination of 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin

- (modified FOLFOX6) as adjuvant therapy in patients with operated high-risk stage II or stage III colorectal cancer. *BMC Cancer* [Internet]. 2015;15(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1406-7>
291. Kuebler JP, Philip Kuebler J, Samuel Wieand H, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, et al. Oxaliplatin Combined With Weekly Bolus Fluorouracil and Leucovorin As Surgical Adjuvant Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer: Results From NSABP C-07. *J Clin Oncol*. 2007;25(16):2198–204.
 292. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 1;29(28):3768–74.
 293. Böckelman C, Engelmann BE, Kaprio T, Hansen TF, Glimelius B. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: a systematic review and meta-analysis of recent literature. *Acta Oncol*. 2015 Jan;54(1):5–16.
 294. Gertler R, Rosenberg R, Schuster T, Friess H. Defining a high-risk subgroup with colon cancer stages I and II for possible adjuvant therapy. *Eur J Cancer*. 2009 Nov;45(17):2992–9.
 295. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Taberero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2343–51.
 296. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 1;25(16):2198–204.
 297. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jun 30;352(26):2696–704.
 298. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Jul 14;370(9582):143–52.
 299. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Beart RW, Wozniak TF, Pitot HC, et al. Neoadjuvant 5-FU or Capecitabine Plus Radiation With or Without Oxaliplatin in Rectal Cancer Patients: A Phase III Randomized Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(11):d1v248.
 300. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, Robertson JM, Estes NC, Maher T, et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 1;24(22):3542–7.
 301. Huang C-M, Huang M-Y, Ma C-J, Yeh Y-S, Tsai H-L, Huang C-W, et al. Neoadjuvant FOLFOX chemotherapy combined with radiotherapy followed by radical resection in patients with locally advanced colon cancer. *Radiat Oncol*. 2017 Mar 7;12(1):48.
 302. Hyngstrom JR, Tzeng C-WD, Beddar S, Das P, Krishnan S, Delclos ME, et al. Intraoperative radiation therapy for locally advanced primary and recurrent colorectal cancer: ten-year institutional experience. *J Surg Oncol*. 2014 Jun;109(7):652–8.
 303. Tan J, Heriot AG, Mackay J, Van Dyk S, Bressel MA, Fox CD, et al. Prospective single-arm study of intraoperative radiotherapy for locally advanced or recurrent rectal cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2013 Oct;57(5):617–25.
 304. Tagliaferri P. Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Rep* [Internet]. 2012; Available from: <http://dx.doi.org/10.3892/or.2012.1740>
 305. Wang Z-M, Chen Y-Y, Chen F-F, Wang S-Y, Xiong B. Peri-operative chemotherapy for patients with resectable colorectal hepatic metastasis: A meta-analysis. *Eur J Surg*

- Oncol. 2015 Sep;41(9):1197–203.
306. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Nov;14(12):1208–15.
 307. Satram-Hoang S, Lee L, Yu S, Guduru SR, Gunuganti AR, Reyes C, et al. Comparative effectiveness of chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *J Gastrointest Cancer.* 2013 Mar;44(1):79–88.
 308. Barone C, Nuzzo G, Cassano A, Basso M, Schinzari G, Giuliani F, et al. Final analysis of colorectal cancer patients treated with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases. *Br J Cancer.* 2007 Oct 22;97(8):1035–9.
 309. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 1;23(22):4866–75.
 310. Capussotti L, Vigano' L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Ribero D, Polastri R. Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis-based decisional model. *Ann Surg Oncol.* 2007 Mar;14(3):1143–50.
 311. McCahill LE, Yothers G, Sharif S, Petrelli NJ, Lai LL, Bechar N, et al. Primary mFOLFOX6 plus bevacizumab without resection of the primary tumor for patients presenting with surgically unresectable metastatic colon cancer and an intact asymptomatic colon cancer: definitive analysis of NSABP trial C-10. *J Clin Oncol.* 2012 Sep 10;30(26):3223–8.
 312. Passardi A, Nanni O, Tassinari D, Turci D, Cavanna L, Fontana A, et al. Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: final results for first-line treatment from the ITACa randomized clinical trial. *Ann Oncol.* 2015 Jun;26(6):1201–7.
 313. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H-J, Innocenti F, Fruth B, Meyerhardt JA, et al. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. *JAMA.* 2017;317(23):2392.
 314. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2014 Jul;25(7):1346–55.
 315. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(5):663–71.
 316. Yokomizo H, Yoshimatsu K, Otani T, Osawa G, Nakayama M, Matsumoto A, et al. Practical use of capecitabine plus oxaliplatin (CAPEOX) with bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer that cannot expect conversion therapy. *Hepatogastroenterology.* 2013 Nov;60(128):1911–5.
 317. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Oct;14(11):1077–85.
 318. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(16):2938–47.
 319. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009 Apr 2;360(14):1408–17.
 320. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran S-

- E, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):1065–75.
321. Moretto R, Cremolini C, Rossini D, Pietrantonio F, Battaglin F, Mennitto A, et al. Location of Primary Tumor and Benefit From Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibodies in Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist.* 2016 Aug;21(8):988–94.
 322. Bécouarn Y, Cany L, Pulido M, Beyssac R, Texereau P, Le Morvan V, et al. FOLFIRI ® and Bevacizumab in first-line treatment for colorectal cancer patients: safety, efficacy and genetic polymorphisms. *BMC Res Notes.* 2014 Apr 23;7(1):260.
 323. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, et al. Phase III Randomized Trial of FOLFIRI Versus FOLFOX4 in the Treatment of Advanced Colorectal Cancer: A Multicenter Study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):4866–75.
 324. Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, Russo A, Passalacqua R, Barni S. FOLFOXIRI Plus Bevacizumab as Conversion Therapy for Patients With Initially Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *JAMA Oncology.* 2017;3(7):e170278.
 325. Jeong S, Heo JS, Park JY, Choi DW, Choi SH. Surgical resection of synchronous and metachronous lung and liver metastases of colorectal cancers. *Ann Surg Treat Res.* 2017 Feb;92(2):82–9.
 326. Rees M, Tekkis PP, Welsh FKS, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg.* 2008 Jan;247(1):125–35.
 327. van de Velde CJH, Aristei C, Boelens PG, Beets-Tan RGH, Blomqvist L, Borrás JM, et al. EURECCA colorectal: multidisciplinary mission statement on better care for patients with colon and rectal cancer in Europe. *Eur J Cancer.* 2013 Sep;49(13):2784–90.
 328. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Nov;14(12):1208–15.
 329. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 10;26(11):1830–5.
 330. Gruenberger B, Scheithauer W, Punzengruber R, Zielinski C, Tamandl D, Gruenberger T. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer liver metastases. *BMC Cancer.* 2008 Apr 25;8:120.
 331. Díez-Fernández R, Salinas Hernández P, Girón-Duch C. Revisión del tratamiento quimioterápico del cáncer de colon metastásico. *Farm Hosp.* 2006;30(6):359–69.
 332. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol.* 2012 May 20;30(15):1755–62.
 333. Chionh F, Lau D, Yeung Y, Price T, Tebbutt N. Oral versus intravenous fluoropyrimidines for colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jul 28;7:CD008398.
 334. Modulation of Fluorouracil by Leucovorin in Patients With Advanced Colorectal Cancer: An Updated Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3766–75.
 335. Park S, Kang BW, Lee SJ, Yoon S, Chae YS, Kim JG, et al. Clinical significance of systemic chemotherapy after curative resection of metachronous pulmonary metastases from colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017 Jul;80(1):187–93.
 336. Chen K, Gong Y, Zhang Q, Shen Y, Zhou T. Efficacy and safety of addition of

- bevacizumab to FOLFIRI or irinotecan/bolus 5-FU/LV (IFL) in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *Medicine*. 2016 Nov;95(46):e5221.
337. Sobrero AF, Maurel J, Fehrbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008 May 10;26(14):2311–9.
 338. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 1;28(31):4706–13.
 339. Townsend AR, Bishnoi S, Broadbridge V, Beeke C, Karapetis CS, Jain K, et al. Rechallenge with oxaliplatin and fluoropyrimidine for metastatic colorectal carcinoma after prior therapy. *Am J Clin Oncol*. 2013 Feb;36(1):49–52.
 340. Costa TG, Felismino TC, de Azevedo Boente L, Mello CL. REOX: Effectiveness evaluation of re-exposure to oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(4_suppl):764–764.
 341. Beretta GD, Petrelli F, Stinco S, Cabiddu M, Ghilardi M, Squadroni M, et al. FOLFIRI + bevacizumab as second-line therapy for metastatic colorectal cancer pretreated with oxaliplatin: a pooled analysis of published trials. *Med Oncol*. 2013 Mar;30(1):486.
 342. Roqué i Figuls M, Figuls MR i., Solà I, Martin-Richard M, López J-J, Cosp XB. Second-line chemotherapy in advanced and metastatic CRC. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009.
 343. Kuramochi H, Ando M, Itabashi M, Nakajima G, Kawakami K, Hamano M, et al. Phase II study of bevacizumab and irinotecan as second-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer previously treated with fluoropyrimidines, oxaliplatin, and bevacizumab. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017 Mar;79(3):579–85.
 344. 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 May;16(5):499–508.
 345. Passardi A, Scarpi E, Gelsomino F, Palladino MA, Casadei Gardini A, Turci D, et al. Impact of second-line cetuximab-containing therapy in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: results from the ITACa randomized clinical trial. *Sci Rep*. 2017 Sep 5;7(1):10426.
 346. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI ± panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(1):107–16.
 347. Nishi T, Hamamoto Y, Nagase M, Denda T, Yamaguchi K, Amagai K, et al. Phase II trial of panitumumab with irinotecan as salvage therapy for patients with advanced or recurrent colorectal cancer (TOPIC study). *Oncol Lett*. 2016 Jun;11(6):4049–54.
 348. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanathan RK, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2003 Jun 1;21(11):2059–69.
 349. Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, Navarro M, Bang Y-J, Goel R, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. *Ann Oncol*. 2008 Oct;19(10):1720–6.
 350. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jan;14(1):29–37.
 351. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al.

- Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jul 22;351(4):337–45.
352. Price TJ, Peeters M, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014 May;15(6):569–79.
 353. Mekata E, Endo Y, Sonoda H, Shimizu T, Kawai Y, Umeda T, et al. Cetuximab as salvage monotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: A single-center report. *Oncol Lett*. 2013 Oct;6(4):1011–4.
 354. van Hellemond IEG, Creemers GJ, van Warmerdam LJC, de Jong FA, Koornstra RHT. Panitumumab monotherapy as a second-line treatment in metastasised colorectal cancer: a single centre experience. *Clin Oncol* . 2014 Mar;26(3):135–41.
 355. Wilke H, Glynne-Jones R, Thaler J, Adenis A, Preusser P, Aguilar EA, et al. Cetuximab Plus Irinotecan in Heavily Pretreated Metastatic Colorectal Cancer Progressing on Irinotecan: MABEL Study. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5335–43.
 356. Yamaguchi T, Iwasa S, Nagashima K, Ikezawa N, Hamaguchi T, Shoji H, et al. Comparison of Panitumumab Plus Irinotecan and Cetuximab Plus Irinotecan for KRAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer. *Anticancer Res*. 2016 Jul;36(7):3531–6.
 357. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):303–12.
 358. Li J, Qin S, Xu R, Yau TCC, Ma B, Pan H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jun;16(6):619–29.
 359. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz H-J, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):1182–91.
 360. Asaoka Y, Ijichi H, Koike K. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015 Nov 12;373(20):1979.
 361. Le DT, Yoshino T, Jäger D, Andre T, Bendell JC, Wang R, et al. KEYNOTE-164: Phase II study of pembrolizumab (MK-3475) for patients with previously treated, microsatellite instability-high advanced colorectal carcinoma. *J Clin Orthod*. 2016 Feb;34(4_suppl):TPS787–TPS787.
 362. Kirchoff P, Clavien P-A, Hahnloser D. Complications in colorectal surgery: risk factors and preventive strategies. *Patient Saf Surg*. 2010 Mar 25;4(1):5.
 363. Website [Internet]. [cited 2017 Dec 28]. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2016.10.008>
 364. Grosso G, Biondi A, Marventano S, Mistretta A, Calabrese G, Basile F. Major postoperative complications and survival for colon cancer elderly patients. *BMC Surg*. 2012 Nov 15;12(1):S20.
 365. Longo WE, Milsom JW, Lavery IC, Church JC, Oakley JR, Fazio VW. Pelvic abscess after colon and rectal surgery--what is optimal management? *Dis Colon Rectum*. 1993 Oct;36(10):936–41.
 366. Website [Internet]. [cited 2017 Oct 18]. Available from: https://www.medscape.org/viewarticle/708839_3
 367. Baxter NN, Habermann EB, Tepper JE, Durham SB, Virnig BA. Risk of pelvic fractures in older women following pelvic irradiation. *JAMA*. 2005 Nov 23;294(20):2587–93.
 368. Birgisson H, Pahlman L, Gunnarsson U, Glimelius B. Late adverse effects of radiation therapy for rectal cancer – a systematic overview. *Acta Oncol* . 2007;46(4):504–16.

369. Rao N, Shridhar R, Hoffe SE. Late effects of pelvic radiation for rectal cancer and implications for survivorship. *Semin Colon Rectal Surg.* 2014;25(1):38–43.
370. Hansen RM, Ryan L, Anderson T, Krzywda B, Quebbeman E, Benson A, et al. Phase III Study of Bolus Versus Infusion Fluorouracil With or Without Cisplatin in Advanced Colorectal Cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 1996;88(10):668–74.
371. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et al. Oral Capecitabine Compared With Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Large Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2001;19(21):4097–106.
372. Wainman N, Paul N, Brundage M, Pater J, Eisenhauer E, Koski B, et al. Common toxicity criteria: The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) experience. *Control Clin Trials.* 1992;13(5):435.
373. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet.* 2000 Mar 25;355(9209):1041–7.
374. Cunningham D, Pyrhönen S, James RD, Punt CJ, Hickish TF, Heikkila R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet.* 1998 Oct 31;352(9138):1413–8.
375. Hofheinz R-D, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012 Jun;13(6):579–88.
376. Boyiadzis M, Frame J, Kohler DR, Fojo T. *Hematology - Oncology Therapy.* McGraw Hill Professional; 2014. 1888 p.
377. Lexi-Comp. *Drug Information Handbook for Oncology: A Complete Guide to Combination Chemotherapy Regimens.* Lexi-Comp Incorporated; 2009. 1560 p.
378. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz H-J, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017 Sep;18(9):1182–91.
379. Gangadhar TC, Vonderheide RH. Mitigating the toxic effects of anticancer immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(2):91–9.
380. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, Korde L, Loprinzi CL, Minsky BD, et al. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol.* 2013 Dec 10;31(35):4465–70.
381. 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 Apr 6;324(7341):813.
382. Primrose JN, Perera R, Gray A, Rose P, Fuller A, Corkhill A, et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 Jan 15;311(3):263–70.
383. Verberne CJ, Zhan Z, van den Heuvel E, Grossmann I, Doornbos PM, Havenga K, et al. Intensified follow-up in colorectal cancer patients using frequent Carcino-Embryonic Antigen (CEA) measurements and CEA-triggered imaging: Results of the randomized “CEAwatch” trial. *Eur J Surg Oncol.* 2015 Sep;41(9):1188–96.
384. Pfister DG, Benson AB 3rd, Somerfield MR. Clinical practice. Surveillance strategies after curative treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2375–82.
385. Hyder O, Dodson RM, Mayo SC, Schneider EB, Weiss MJ, Herman JM, et al. Post-treatment surveillance of patients with colorectal cancer with surgically treated liver

- metastases. *Surgery*. 2013 Aug;154(2):256–65.
386. Patel K, Hadar N, Lee J, Siegel BA, Hillner BE, Lau J. The Lack of Evidence for PET or PET/CT Surveillance of Patients with Treated Lymphoma, Colorectal Cancer, and Head and Neck Cancer: A Systematic Review. *J Nucl Med*. 2013;54(9):1518–27.
 387. Green RJ, Metlay JP, Propert K, Catalano PJ, Macdonald JS, Mayer RJ, et al. Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. *Ann Intern Med*. 2002 Feb 19;136(4):261–9.
 388. Kahi CJ, Richard Boland C, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, et al. Colonoscopy Surveillance After Colorectal Cancer Resection: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2016;150(3):758–68.e11.
 389. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D, et al. Guidelines for Colonoscopy Surveillance After Cancer Resection: A Consensus Update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1865–71.
 390. Kahi CJ, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, et al. Colonoscopy surveillance after colorectal cancer resection: recommendations of the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastrointest Endosc*. 2016 Mar;83(3):489–98.e10.
 391. Vargas GM, Sheffield KM, Parmar AD, Han Y, Brown KM, Riall TS. Physician follow-up and observation of guidelines in the post treatment surveillance of colorectal cancer. *Surgery*. 2013 Aug;154(2):244–55.
 392. Litvak A, Cercek A, Segal N, Reidy-Lagunes D, Stadler ZK, Yaeger RD, et al. False-positive elevations of carcinoembryonic antigen in patients with a history of resected colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014 Jun;12(6):907–13.
 393. Nicholson BD, Shinkins B, Pathiraja I, Roberts NW, James TJ, Mallett S, et al. Blood CEA levels for detecting recurrent colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 10;(12):CD011134.
 394. Butte JM, Gönen M, Allen PJ, Peter Kingham T, Sofocleous CT, DeMatteo RP, et al. Recurrence After Partial Hepatectomy for Metastatic Colorectal Cancer: Potentially Curative Role of Salvage Repeat Resection. *Ann Surg Oncol*. 2015 Aug;22(8):2761–71.
 395. Hansen AF, Jensen MR, Nordholm-Carstensen A. [Positron emission tomography/computed tomography in follow-up programmes for patients with colorectal cancer]. *Ugeskr Laeger* [Internet]. 2016 Sep 12;178(37). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27649583>
 396. Zlobec I, Lugli A. Prognostic and predictive factors in colorectal cancer. *J Clin Pathol*. 2008 May;61(5):561–9.
 397. [No title] [Internet]. [cited 2018 Jan 3]. Available from: http://www.mef.gob.pe/contenidos/inv_publica/docs/normas/normasv/snip/2015/Documentos_MINSA/12A_RM_N_751_2004_MINSA_Referencia_y_Contrareferencia_de_los_ESS.pdf